NUCLEOPHILE ADDITIONEN MIT α-METALLIERTEN ISOCYANIDEN

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von
Eberhard Eilers
aus Würzburg

Göttingen 1974

NUCLEOPHILE ADDITIONEN MIT α-METALLIERTEN ISOCYANIDEN

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von
Eberhard Eilers
aus Würzburg

Göttingen 1974

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

D7

Referent: Prof. Dr. U. Schöllkopf

Korreferent: Prof. Dr. G. Spiteller

Tag der mündlichen Prüfung: 3. Juli 1974

Diese Arbeit wurde unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. U. Schöllkopf im Institut für organische Chemie der Universität Göttingen von August 1973 bis April 1974 durchgeführt.

Meinem verehrten Lehrer möchte ich für die Themenstellung sowie für die zahlreichen Anregungen danken.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41534919_0064

INHALTSÜBERSICHT

Theoretischer Teil

A. Einleitung und Problemstellung 1

B. Allgemeines zur konjugierten Addition kupferorganischer Verbindungen 5

1. Erwartete Produkte bei cis-Addition 6
2. Erwartete Produkte bei trans-Addition 8
3. Darstellung der kupferorganischen Verbindung 9
4. Prüfung des Reaktionsverlaufes 9
5. Aufklärung der Produkte 10
6. Änderungen der Reaktionsbedingungen 11

C. 2-unsubstituierte Oxazole 12

1. 5-Alkinyl-Oxazole 9 13
2. Strukturermittlung der Oxazole 9a-e 15
3. Zum Reaktionsverlauf 16
4. Isocyanide mit nur einem aciden α-Wasserstoff 18
5. Zur Konkurrenz von 1,2 - und 1,4 - Addition 18

D. 5-unsubstituierte Pyrrole 21

1. Allgemeines zur mit Kupfer(I)oxid katalysierten Reaktion 21
2. Darstellung der Pyrrole 5a-h 23
3. Identifizierung der Pyrrole 5a-d,h 25

E. Pyrrole durch nucleophile Addition metallierter Isocyanide an aktivierte Alkine 26

1. Die Cyano-Gruppe als aktivierende Gruppe 27
2. Die Benzolsulfonyl-Gruppe als aktivierende Gruppe 27
3. Dargestellte Pyrrole 28
4. Strukturermittlung der Pyrrole 29

F. Reaktion von α-Lithio-isocyan-essigsäureäthylester mit Methyl-phenyläthinyl-keton 30

1. Allgemeines zur Reaktion 30

2. 2-Formylamino-3-methyl-5-phenyl-2-penten-4-in-säure-äthylester 31

3. Strukturaufklärung 32

G. Nucleophile Substitution an Stickstoff-Heterocyclen 33

1. Allgemeines zur Reaktion 33

2. Reaktion von 2-Chlorpyridin mit Isocyanmethyllithium.. 35

3. Versuche zur anderen Darstellung von 2-Isocyanmethyl-pyridin 35

4. Zur Strukturermittlung der Reaktionsprodukte 36

5. Zum Verlauf der Cyclisierung 37

Abb. 1: IR-Spektrum von 2-Isocyanmethyl-pyridin 34 39

Abb. 2: NMR-Spektrum von 2-Isocyanmethyl-pyridin 34 40

Abb. 3: NMR-Spektrum von Imidazo [1, 5-a] pyridin 37 41

Abb. 4: IR-Spektrum von Imidazo [1, 5-a] pyridin 37 42

H. Zusammenfassung 43

Experimenteller Teil

A. Allgemeines 44

B. Synthese der Acetylenester 3 46

C. a. Darstellung des Cuprates 11 46

b. Umsetzung von 11 mit Tetrolsäureäthylester 46

c. Verbleib des eingesetzten Esters 47

d. Darstellung der kupferorganischen Verbindung 10 47

e. Einsatz katalytischer Mengen Kupfer(I)-jodid 47

D. 5-Alkinylsubstituierte Oxazole 48
1. Mit n-Butyllithium als Base 48
Allgemeine Arbeitsvorschrift 48
a. 5-Äthinyl-4-phenyl-oxazol 9a 48
b. 4-Phenyl-5(1-propinyl)-oxazol 9b 49
c. 4-Phenyl-5(phenyläthinyl)-oxazol 9c 50
d. 5-Phenyläthinyl-oxazol 9d 50
e. 5(1-Propinyl)-oxazol-4-carbonsäureäthylester 9e 51
2. Mit Kalium-tert.-butanolat als Base 51
Allgemeine Arbeitsvorschrift 51
a. 4-Phenyl-5(phenyläthinyl)-oxazol 9c 51
E. Umsetzung von Isocyaniden mit nur einem aciden Wasserstoff 52
F. Konkurrenz von 1,2 - und 1,4-Addition 52
3-Methyl-2,4 -pyrroldicarbonsäure-diäthylester 5b 52
2,3 - Diphenyl-4-pyrrolcarbonsäure-äthylester 5k 52
G. Synthese weiterer Acetylenderivate 53
H. 5-unsubstituierte Pyrrole 54
Allgemeine Arbeitsvorschrift 54
a. 2,4-Pyrroldicarbonsäure-diäthylester 5a 54
b. 3-Methyl-2,4 -pyrroldicarbonsäure-diäthylester 5b 54
c. 3-Phenyl-2,4 -pyrroldicarbonsäure-diäthylester 5c 55
d. Pyrrol-tricarbonsäure-2-äthyl-3,4 -dimethylester 5d 55
e. 4-Cyano-3-phenyl-2-pyrrolcarbonsäure-äthylester 5e 56
f. 4-Acetyl-3-phenyl-2-pyrrolcarbonsäure-äthylester 5f 56
g. 3-Phenyl-4(phenylsulfonyl)-2-pyrrolcarbonsäure-äthylester 5g 56
h. 3-Methyl-2-phenyl-4-pyrrolcarbonsäure-äthylester 5h 57

I. 5-unsubstituierte Pyrrole durch nucleophile Addition α-lithiierter Isocyanide 57

Allgemeine Arbeitsvorschrift 57

a. 4-Cyano-3-phenyl-2-pyrrolcarbonsäure-äthylester 5i ... 58

b. 4-Benzolsulfonyl-2, 3 -diphenyl-pyrrol 5j 58

c. 2, 3-Diphenyl-4-pyrrolcarbonsäure-äthylester 5k 58

J. 2-Formylamino-3-methyl-5-phenyl-2-penten-4-in-säure-äthylester 28 59

K. Nucleophile Substitution mit α-metallierten Isocyaniden an Stickstoff-Heterocyclen 59

a. Reaktion von 2-Chlorpyridin mit Isocyanmethyllithium .. 59

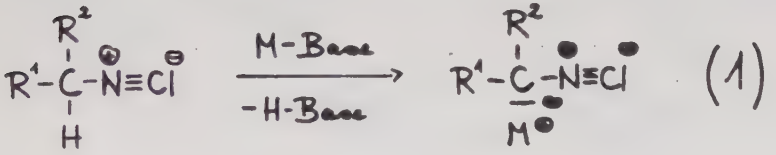
b. Darstellung von 2-Isocyanmethyl-pyridin 34 60

c. Synthese von Imidazo [1, 5-a] pyridin 37 60

THEORETISCHER TEIL

A. Einleitung und Problemstellung

Isocyanide 1 [1] - mit mindestens einem α - Wasserstoff [2] - lassen sich mit starken Basen, beispielsweise n-Butyllithium - in α-Stellung zu 2 metallieren [3] (Gleichung 1):



(1)

1 2

Die α-lithiierten Isocyanide 2 ($M^+ = Li^+$) sind präparativ vielseitig abwandelbar, da sie nah benachbart ein nucleophiles (am α- Kohlenstoffatom) und ein elektrophiles Zentrum (am Isonitrilkohlenstoff) besitzen. Dieses elektrophile Zentrum ermöglicht in einigen Fällen die Cyclisierung nach vorangegangener Addition. So lassen sich z.B. aus 2 mit Acylierungsmitteln 2-unsubstituierte Oxazole erhalten [4-7] (Gleichung 2),

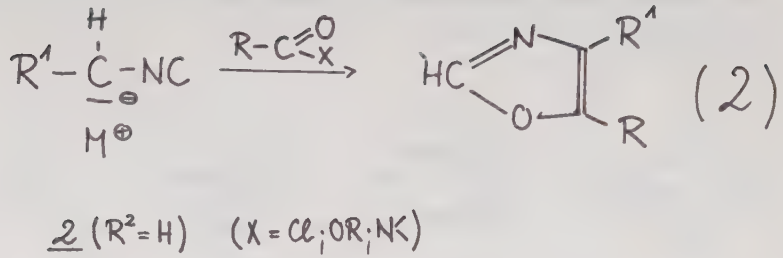
---

1) I. Ugi, U. Fetzer, U. Eholzer, H. Knupfer und K. Offermann, Angew. Chem. 77, 492 (1965); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 4, 472 (1965)
I. Ugi, "Isonitrile Chemistry", S. 9, Academic Press, New York, 1971.

2) Isocyanide ohne α-Wasserstoff geben mit Lithiumalkylen R Li (R=n-butyl, sec. butyl, t-butyl, äthyl) α-Addition: G.E. Niznik, W.H. Morrison III und H.M. Walborsky, J.Org.Chem. 39, 600, (1974).
N. Hirowatari und H.M. Walborsky, J.Org.Chem. 39, 604 (1974).
G.E. Niznik und H.M. Walborsky, J.Org.Chem. 39, 608 (1974).
M.P. Periasamy und H.M. Walborsky, J.Org.Chem. 39, 611 (1974).

3) U. Schöllkopf und F. Gerhart, Angew. Chem. 80, 842 (1968); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 7, 805 (1968).

4) U. Schöllkopf und R. Schröder, Angew. Chem. 83, 358 (1971); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 10, 333 (1971).

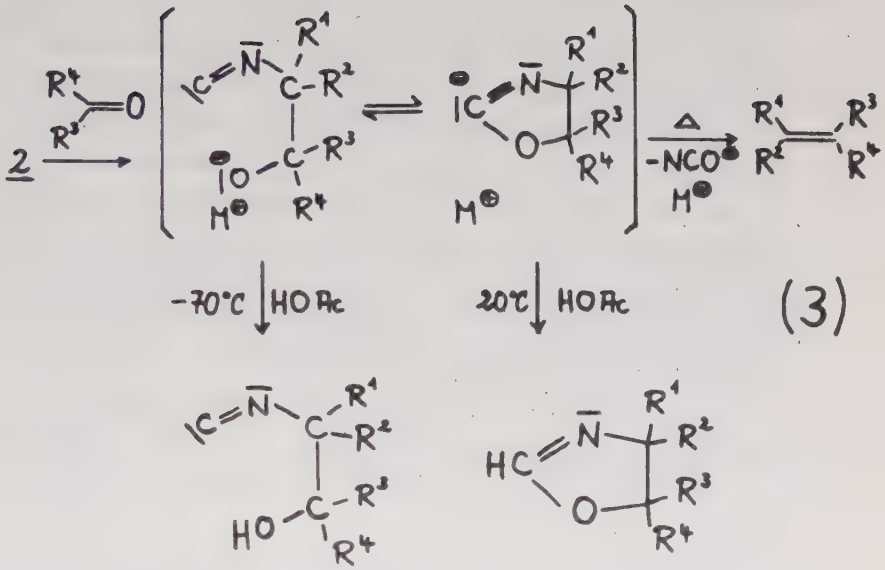


2 (R^2=H) (X = Cl; OR; NC)

oder mit Carbonylverbindungen durch thermische Fragmentierung positionsspezifisch Olefine, α-Hydroxyisonitrile [8] bzw. 2-Oxazoline [9] (Gleichung 3):

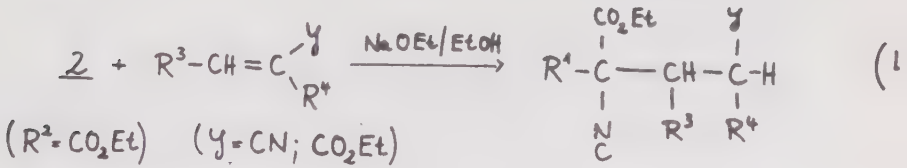
Forts. d. Fußnote 5) v. Seite 1

5) U. Schöllkopf, R. Schröder, E. Blume und I. Hoppe, Liebigs Ann. Chem. 1974, im Druck.
6) M. Suzuki, T. Iwasaki, K. Matsumoto und K. Okumura, Synth. Comm. 2, 237 (1972).
7) M. Suzuki, T. Iwasaki, M. Miyoshi, K. Okumura und K. Matsumoto, J. Org. Chem. 38, 3571 (1973).
8) U. Schöllkopf und F. Gerhart, Tetrahedron Lett. 1968, 6231.
9) W. A. Böll, F. Gerhart, A. Nürrenbach und U. Schöllkopf, Angew. Chem. 82, 482 (1970); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 9, 458 (1970).



(3)

Ferner ist die Michaeladdition von 2 an α-ß-ungesättigte Nitrile [10] bzw. Ester [11] möglich (Gleichung 4):



(4)

10) U. Schöllkopf und P.H. Porsch, Angew. Chem. 84, 478 (1972); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 11, 429 (1972).
11) U. Schöllkopf und K. Hantke, Angew. Chem. 82, 932 (1970); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 9, 896 (1970).

Nun sollte aber in Gleichung (4) das konjugierte Olefin durch ein konjugiertes Acetylen ersetzt werden können, da Kohlenstoff-Dreifachbindungen nucleophile Additionen bereitwilliger eingehen als Doppelbindungen [12-13]. Erstaunlicherweise sind in der Literatur jedoch nur wenige Beispiele für die Addition lithiumorganischer Verbindungen an konjugierte Acetylene bekannt geworden [14]. Dagegen wurde die 1,4-Addition kupferorganischer Verbindungen sowohl an konjugierte Kohlenstoff-Doppel- wie Dreifachbindungen mit gutem Erfolg angewandt [15-17]. In dieser Arbeit sollten α-Kupfer-substituierte Isocyanide [18] synthetisiert und die Eignung dieser neuen Klasse funktionell substituierter kupferorganischer Verbindungen zur konjugierten Addition an Acetylene geprüft werden.

Weiter befaßt sich die Arbeit mit der nucleophilen Addition α-metallierter Isocyanide 2 an aktivierte Stickstoff-Heterocyclen, z.B. Pyridin, wodurch es möglich sein sollte, in 2- und/oder 4-Stellung eine Aminomethylgruppe einzuführen [19].

---

12) Für Michaeladditionen an konjugierte Kohlenstoff-Dreifachbindungen (in diesen Reaktionen verfügt das Carbanion im allgemeinen über 2 Substituenten mit -M-Effekt) siehe E.D. Bergmann, D. Ginsberg und R. Pappo, "Org. Reactions" 10, S. 179 ff. (1959).

13) H.G. Viehe "Chemistry of Acetylenes, S. 71 ff., M. Dekker, New York (1969).

14) siehe lit. cit. 13) S. 316 ff.

15) G.H. Posner "Org. Reactions" 19, S. 1 ff. (1972).

16) W. Carruthers, Chem. Ind. (London) 1973, 931.

17) J.F. Normant, Synthesis 1972, 63.

18) Von T. Saegusa et. al. werden bei ihren mit Kupfer(I)oxid katalysierten Reaktionen α-Kupfer Isocyanide als die entscheidende metallorganische Spezies vorgeschlagen: T. Saegusa, Y. Ito, H. Kinoshita und S. Tomita, J. Org. Chem. 36, 3316 (1971).

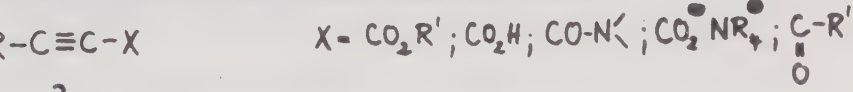
19) Zur nucleophilen Addition lithiumorganischer Verbindungen an aktivierte N-Heterocyclen, siehe: K. Thomas und D. Jerchel, Angew. Chem. 70, 719 (1958).

B. Allgemeines zur konjugierten Addition kupferorganischer Verbindungen

Die konjugierte Addition kupferorganischer Verbindungen an geeignete Acetylenderivate besitzt gegenüber der Addition alkaliorganischer Verbindungen oder von Grignard Reagentien mehrere entscheidende Vorteile:

1. ausgezeichnete Ausbeuten an 1,4 - Addukt, keine 1,2 - Addition [15]
2. hohe Stereospezifität (cis- oder trans-Addition) [15]

Geeignete Acetylenverbindungen 3 sind solche, die in Konjugation zur Kohlenstoff-Dreifachbindung über einen Substituenten mit -M-Effekt verfügen, der also in der Lage ist, die negative Ladung nach einer konjugierten Addition mesomer zu verteilen. Bislang sind in der Literatur Additionen an Alkine mit folgenden Substituenten bekannt geworden [15]:



3

Grundsätzlich sollten sich auch andere Substituenten mit -M-Effekt als aktivierende Gruppen eignen; so wurde im Verlauf dieser Arbeit unter anderem die Brauchbarkeit der Cyano- und Sulfonylgruppe

untersucht.

Reagieren nicht mesomeriestabilisierte Carbanionen (z.B. Methyllithium, Phenyl-natrium) gewöhnlich unter 1,2-Addition (Carbonyladdition) in den entsprechenden Alkinen 3 [20], so reagieren Grignard-Reagentien gewöhnlich gemischt, sowohl zu 1,4 - wie 1,2 -Addukten [21]. Diese Schwierigkeiten entfallen bei der Verwendung kupferorganischer Verbindungen, man

20) T. Eicher, "The Chemistry of Carbonylcompounds", S. Patai, Ed., S. 624 ff., Interscience Publishers, New York, 1966.

21) M.S. Kharasch und O. Reinmuth, "Grignard Reactions of Nonmetallic Substances, Prentice-Hall, Englewood Cliffs, N.J. 1954, S. 196 ff.

beobachtete hier ausschließlich 1,4-Addition.

Mit mesomeriestabilisierten Carbanionen (z.B. dem Malonesteranion) ergeben sich Michaeladditionen (konjugierte Additionen); jedoch sind im allgemeinen die Ausbeuten schlechter und - das ist wichtiger - die Stereochemie der Addition ist nicht so einheitlich.

Dieses ist nun der entscheidende Vorteil der konjugierten Addition mit kupferorganischen Verbindungen. Man kann die Reaktion so führen, daß man praktisch nur zu cis-Addition kommt, oder durch Veränderung der Bedingungen - anderes Lösungsmittel, Veränderung der Reaktionstemperatur und Komplexierungszusätze - überwiegend trans-Addition erhält [15,22]. Gerade diese letzte Eigenschaft ist es, die die 1,4-Addition präparativ so wertvoll macht.

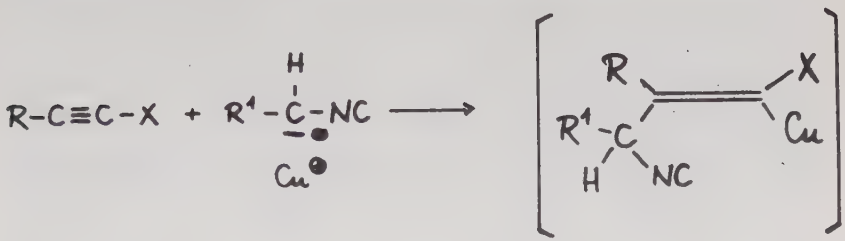
Eine Erweiterung der präparativen Möglichkeiten wäre gegeben, wenn es gelänge, kupferorganische Verbindungen mit einer funktionellen Gruppe am metalltragenden Atom zu synthetisieren. Bislang waren - mit Ausnahme von [18] - keine derartigen Beispiele bekannt, und es wurden nur Aryl- oder Alkylgruppen eingeführt. Erst in der letzten Zeit sind Arbeiten erschienen, wo gerade dies versucht worden ist [23].

1. Erwartete Produkte bei cis-Addition

Bei der Umsetzung von Kupferalkylen (-arylen) oder Cupraten $\left[R_2\,Cu\right]Li$ mit Acetylencarbonsäureester 3 ($X = CO_2R'$) in Lösungsmitteln wie Tetrahydrofuran oder Diäthyläther bei tiefen Temperaturen ($-75^{\circ}C$) wurde cis-Addition beobachtet [22,24]. Daher erwartet man auch für 2-Cuprio-Isocyanide einen cis-Verlauf zum Primäraddukt 4, welches spontan cyclisieren und bei der Hydrolyse das Pyrrol 5 liefern sollte. Denn es ist bekannt, daß

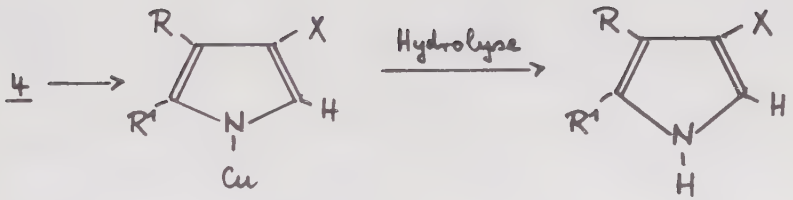
22) J. Klein und R. Levene, J.C.S. Perkin II 1973, 1971.
23) K. Oshima, H. Yamamoto und H. Nozaki, J. Amer. Chem. Soc. 95, 7926 (1973); G.H. Posner, C.E. Whitten und J.J. Sterling, J. Amer. Chem. Soc. 95, 7788 (1973).
24) J.B. Siddall, M. Biskup und J.H. Fried, J. Amer. Chem. Soc. 91, 1853 (1969).

Kupfer-Verbindungen den nucleophilen Angriff am Isocyanid wirksam katalysieren [25] (Gleichung 5):



3 (X = CO_2Et) 2 (R^2 = H; $M^{\oplus}$ = $Cu^{\oplus}$) 4

(5)



5

Damit wäre eine einfache Synthese gegeben für in 5-Stellung unsubstituierte Pyrrole, deren Reste R und R^1 beliebig variabel [26] wären. Den Substituenten X könnte man in den auf S. 5 angegebenen Grenzen verändern.

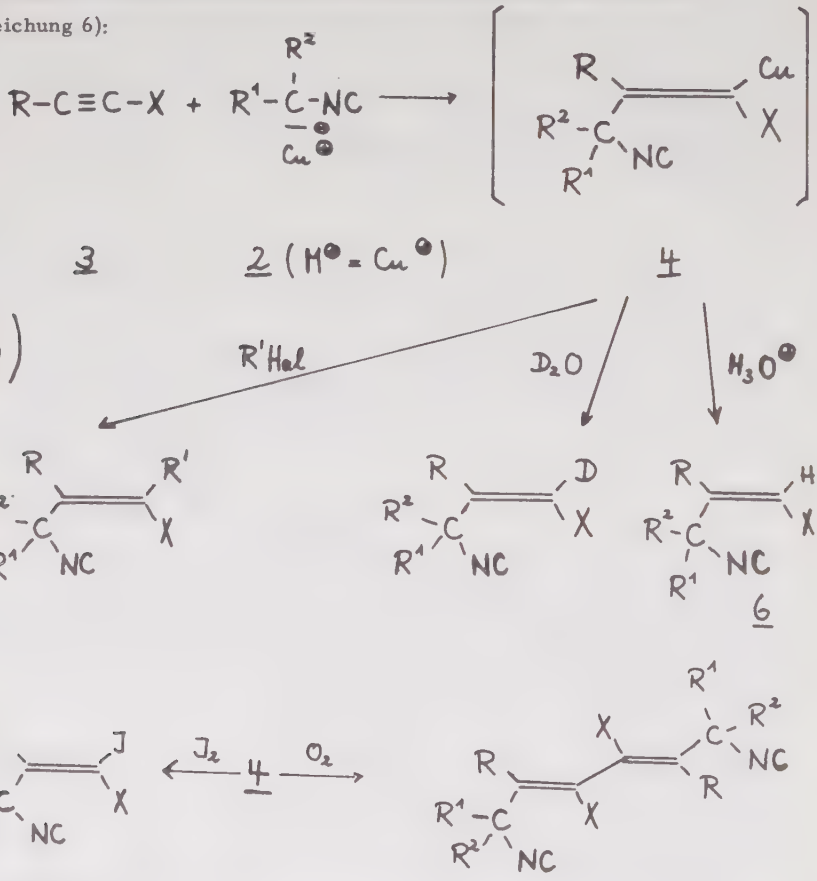
---

25) T. Saegusa, Y. Ito, S. Kobayashi und K. Hirota, J. Amer. Chem. Soc. 89, 2240 (1967); T. Saegusa, Y. Ito und S. Kobayashi Tetrahedron Lett. 1968, 935.

26) Bisher konnte man von den niederen Alkylisocyaniden nur Methylisocyanid in α-Stellung metallieren, bei den höheren Gliedern versagte sie. Neuerdings ist aber auch ihre Metallierung möglich, siehe R. Harms, Dissertation, Universität Göttingen, voraussichtlich 1975.

2. Erwartete Produkte bei trans-Addition

Der trans-Verlauf der Addition, durch den die innermolekulare Cyclisierung ausgeschlossen ist, sollte die vielfältig abwandelbaren Allylisocyanide 6 liefern. Bei der Deuterolyse sollte man positionsspezifisch Deuterium einführen können [24], mit Alkylhalogeniden sollten sie sich alkylieren lassen [24]. Durch Sauerstoff sollten sie sich zu den entsprechenden Butadienen kuppeln lassen und mit Jod die betreffenden Jodolefine liefern [27] (Gleichung 6):



27) E. J. Corey und J. A. Katzenellenbogen, J. Amer. Chem. Soc. 91, 1851 (1969).

3. Darstellung der kupferorganischen Verbindung 2 ($M^+ = Cu^+$)

Als Isocyanid wurde Benzylisocyanid verwandt (1, $R^1 = C_6H_5$; $R^2 = H$). Dieses wurde in THF bei - 75° C vorgelegt und mit der berechneten Menge n-Butyllithium so schnell metalliert, daß die Temperatur unter - 70° C blieb. Die Farbe der metallierten Spezies ist tiefrot. Man rührt eine halbe Stunde bei dieser Temperatur nach, um vollständige Metallierung sicherzustellen. Zu dieser Lösung gibt man unter Stickstoffatmosphäre gepulvertes Kupfer (I)-jodid und läßt wiederum eine halbe Stunde nachrühren, um den Lithium-Kupfer-Austausch vollständig werden zu lassen. Die Farbe der Lösung ist gelb- bis rotbraun. Hierzu tropft man bei - 75°C die entsprechende Menge Tetrolsäureäthylester(3, R = CH_3; X=CO_2 Et), läßt auf Zimmertemperatur kommen und hydrolysiert mit Methanol.

4. Prüfung des Reaktionsverlaufes

Das Ergebnis der Addition wurde IR-spektroskopisch untersucht. Bei cis-Addition hätte im IR-Spektrum sowohl die Kohlenstoff-Dreifachbindung als auch das Signal für die Isocyangruppe fehlen müssen. Beide Signale sind intensiv und charakteristisch und liegen in einem Bereich, wo es durch andere Schwingungen keine Störungen gibt. Dagegen hätte bei trans-Addition das Signal der Kohlenstoff-Dreifachbindung verschwinden, jedoch eines für die Kohlenstoff-Doppelbindung erscheinen müssen, das wegen Konjugation mit der Estercarbonylgruppe genügend intensiv sein sollte, um von diagnostischem Wert zu sein. Überdies hätte die Isocyan-Bande weiterhin vorhanden sein sollen.

Tatsächlich konnte bei keiner Reaktion ein Verschwinden der Isonitril- und Kohlenstoff-Dreifachbindungsbanden festgestellt werden, es ergab sich aber auch keine neue Bande im Bereich der Kohlenstoff-Doppelbindung. Als einzige neue Bande tauchte ein Signal im Dreifachbindungsgebiet bei ca. 2190 cm^{-1} auf.

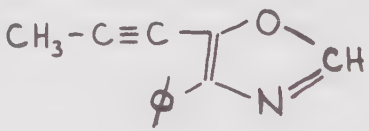
5. Aufklärung der Produkte

Bei dieser Bande handelt es sich um mit Isocyanid komplexierte Kupfer-Kationen. Daß die Bande des komplexierten Isocyanids eine 40-50 Wellenzahlen höhere Absorption zeigt als die des freien Isonitrils, hat seinen Grund in der durch die Komplexierung verursachten stärkeren Verschiebung der π-Elektronen zur Grenzstruktur 8 [28]:

7 8

Das der Reaktion entzogene Isonitril läßt sich aus seinem Kupfer-Komplex mit Cyanid wegen der größeren Affinität zum Schwermetall in Freiheit setzen und isolieren. Man kann so mit einer gesättigten Natriumcyanidlösung in repräsentativen Ansätzen 80 - 90% des Isocyanids zurückgewinnen. Der Ester wird unter diesen Bedingungen verseift.

Um den Verbleib des Esters aufzuklären, wurde das Reaktionsprodukt über Aluminiumoxid chromatographisch aufgetrennt. Als einziges Produkt wurde 4-Phenyl-5 (1-propinyl) -oxazol 9b in etwa 10 %iger Ausbeute isoliert:



9b

28) L. Malatesta und F. Bonati, "Isocyanide Komplexes of Metals", S. 22 ff., J. Wiley & Sons, London (1969).

Daneben fand man je ca. 20-30 mg zweier bläulich fluoreszierender Substanzen und den Rest des eingesetzten Esters. Der Kupfer-Isonitril-Komplex verblieb auf der Säule, da er wegen seiner Ladung vom Laufmittel nicht eluiert wird.

Die Struktur von 9b wurde durch Vergleich der Spektren mit einer authentischen Probe und durch gleiche RF-Werte im Dünnschichtchromatogramm sichergestellt (siehe auch Abschnitt C, S. 15).

6. Änderungen der Reaktionsbedingungen

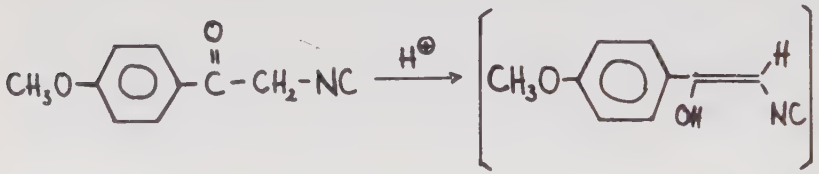
Wie das Studium der Literatur[15] zeigt, existiert für die Durchführung konjugierter Additionen mit Kupferalkylen 10 bzw. Cupraten 11 noch keine allgemein gültige Arbeitsvorschrift. Im allgemeinen erhält man die besten Ergebnisse bei der Verwendung der Lithiumcuprate 11, die sich nach (Gleichung 7) durch Umsetzung eines Mols kupferorganischer Verbindung 10 mit äquivalenten Mengen lithiumorganischer Spezies bilden:

$$RLi + CuJ \xrightarrow[-LiJ]{} \underset{10}{RCu} \xrightarrow{RLi} \underset{11}{\left[R_2Cu\right]^{\ominus}} Li^{\oplus} \qquad (7)$$

Manchmal jedoch ist der Einsatz der kupferorganischen Verbindung 10 vorteilhafter. Sowohl diese Varianten als auch die Verwendung nur katalytischer Mengen (bis 20 Mol %) blieb für die konjugierte Addition erfolglos. Die Affinität der Isocyangruppe zum einwertigen Kupfer scheint stärker zu sein als der Kupfer-Lithium-Austausch. Beim Zusatz nur katalytischer Mengen an Kupfer(I)-jodid zur Lösung des α-lithiierten Isocyanids bleibt im IR neben der komplexierten Isocyanbande noch die unkomplexierte zu sehen.

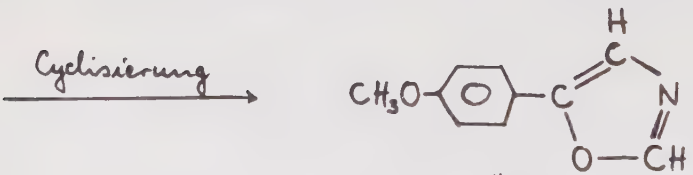
C. 2-unsubstituierte Oxazole

Oxazole, die in 2-Stellung ein Wasserstoff tragen, waren bisher nur schwer zugänglich[29] und sind es allgemein erst durch[4, 6, 7] geworden. Sie verdienen präparativ deshalb so sehr Interesse, weil sie sauer zu den auf anderen Wegen schwierig zugänglichen Hydrochloriden von α-Aminoketonen verseifbar sind, oder durch Umsetzung mit Ammoniak oder primären Aminen in die entsprechend substituierten Imidazole überführbar sind[29]. Ein 2-unsubstituiertes Oxazol wurde von I. Hagedorn[30] synthetisiert, indem man p-Methoxybenzoyl-methylisonitril 12 unter saurer Katalyse zum 5 (p-Methoxyphenyl)-oxazol 14 cyclisierte (Gleichung 8).



12 13

(8)



14

Die Protonen-Katalyse der Cyclisierung läßt vermuten, daß als entscheidende Zwischenstufe das Enol 13 durchlaufen wird, das spontan - wegen der elektrophilen Eigenschaften der Isocyangruppe - zum Ring schließen sollte.

29) J.W. Cornforth in R.C. Elderfield "Heterocyclic Compounds" Vol. 5, S. 298 ff. J. Wiley, New York 1957.
30) I. Hagedorn, Angew. Chem. 73, 26 (1961).

1. 5-Alkinyl-Oxazole 9

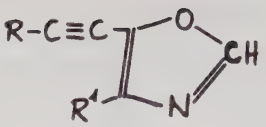
Die als Nebenreaktion beobachtete Bildung des 2-unsubstituierten Oxazols 9b (vgl. B. S. 10) sollte zur Hauptreaktion werden, wenn man die α-lithiierten Isocyanide 2 ($M^{\oplus}$ = $Li^{\oplus}$) mit den Acetylenestern 3 (R = H; CH_3; ∅; X = CO_2 Et) umsetzt. Es gibt zwei Varianten:

a) Man bereitet eine -70° C kalte Lösung von 2 in THF und läßt diese zu einer vorgekühlten Lösung von 3 in THF tropfen, läßt auf Zimmertemperatur kommen und arbeitet nach dem Ansäuern auf.

b) präparativ einfacher ist es, das metallierte Isocyanid 2 in situ zu erzeugen, indem man eine Lösung von Isocyanid 1 und Acetylenester 3 in Tetrahydrofuran zu einer Suspension von Kalium-tert. butanolat in Tetrahydrofuran tropft und wie unter a) angegeben aufarbeitet.

Nach Variante b) ließen sich 3-alkyl- oder arylsubstituierte Ester 3 in guten Ausbeuten umsetzen (s. Tab. 1). Die Methode versagt beim Propiolsäureäthylester (3, R = H; X = CO_2 Et).

Tabelle 1: 5-Alkinylsubstituierte Oxazole 9 aus α-lithiierten Isocyaniden 2 und Acetylenestern 3



9

9	R^1	R	Oxazole	Smp. (°C) Sdp. (°C)/ Torr	Ausbeute (%)
a	C_6H_5	H	5-Äthinyl-4-phenyl-oxazol	48,5	28
b	C_6H_5	CH_3	4-Phenyl-5(1-propinyl)-oxazol	99/0,4	55[a]
c	C_6H_5	C_6H_5	4-Phenyl-5(phenyläthinyl)-oxazol	145/0,05	67[b], 55[a]
d	H	C_6H_5	5-Phenyläthinyl-oxazol	-	c)
e	CO_2Et	CH_3	5(1-Propinyl) oxazol-4-carbonsäureäthylester	-	c)

a) n-Butyllithium als Base.

b) Kalium-tert.-butanolat als Base.

c) IR-spektroskopisch im Rohprodukt nachgewiesen.

2. Strukturermittlung der Oxazole 9a - e

Die in Tabelle 1 aufgeführten Oxazole wurden durch IR- und NMR-Spektroskopie sowie durch ihre CH-Analysen charakterisiert; für Oxazol 9b wurde zusätzlich noch ein Massenspektrum herangezogen.

IR-Spektren:

Die 2-unsubstituierten Oxazole weisen im IR-Spektrum neben der charakteristischen Valenzschwingung des am Oxazol-Ring gebundenen Protons (an C-2) bei 3140 - 3150 cm^{-1} im gesamten C = C- und C = N-Doppelbindungsbereich nur 2 Banden auf, von denen die längerwellige und intensivere lagekonstant bei 1510 cm^{-1} erscheint, während die kürzerwellige Bande mit einer größeren Schwankungsbreite um 1600 cm^{-1} zu liegen kommt[31]. Zudem haben die Verbindungen 9b - e die für zweifach substituierte Kohlenstoff-Dreifachbindungen charakteristische Bande um 2230 cm^{-1}, während 9a mit einer terminalen Acetylenbindung die Kohlenstoff-Valenzschwingung um gut 100 Wellenzahlen tiefer bei 2115 cm^{-1} aufweist und zusätzlich noch die intensive C≡C-H-Valenzschwingung bei 3310 cm^{-1} besitzt.

NMR-Spektren:

Die ^{1}H-NMR-Spektren der Oxazole 9 sind einfach und besonders dadurch charakterisiert, daß die zum Oxazolring ortho ständigen Protonen bei tieferem Feld als die übrigen Phenylprotonen in Resonanz treten. Der Oxazolring mit seinem -M-Effekt setzt die Ladungsdichte in ortho-Stellung herab, was im NMR-Spektrum eine paramagnetische Verschiebung zur Folge hat[32]. Die Aufspaltung beträgt etwa 1 ppm und zwischen diesen beiden Signalgruppen mit dem Intensitätsverhältnis 2:3 erscheint das sehr lagekonstante, scharfe Singulett des Oxazolprotons (an C-2). Die Werte sind in Tabelle 2 zusammengefaßt:

---

31) H. Bredereck und R. Bangert, Chem. Ber. 91, 1414 (1964).
32) H. Günther, "NMR-Spektroskopie", S. 73, G. Thieme Verlag, Stuttgart, 1970.

Tabelle 2

^{1}H-NMR-Signale der Oxazole 9a - c (τ, CCl_4) 60 MHz

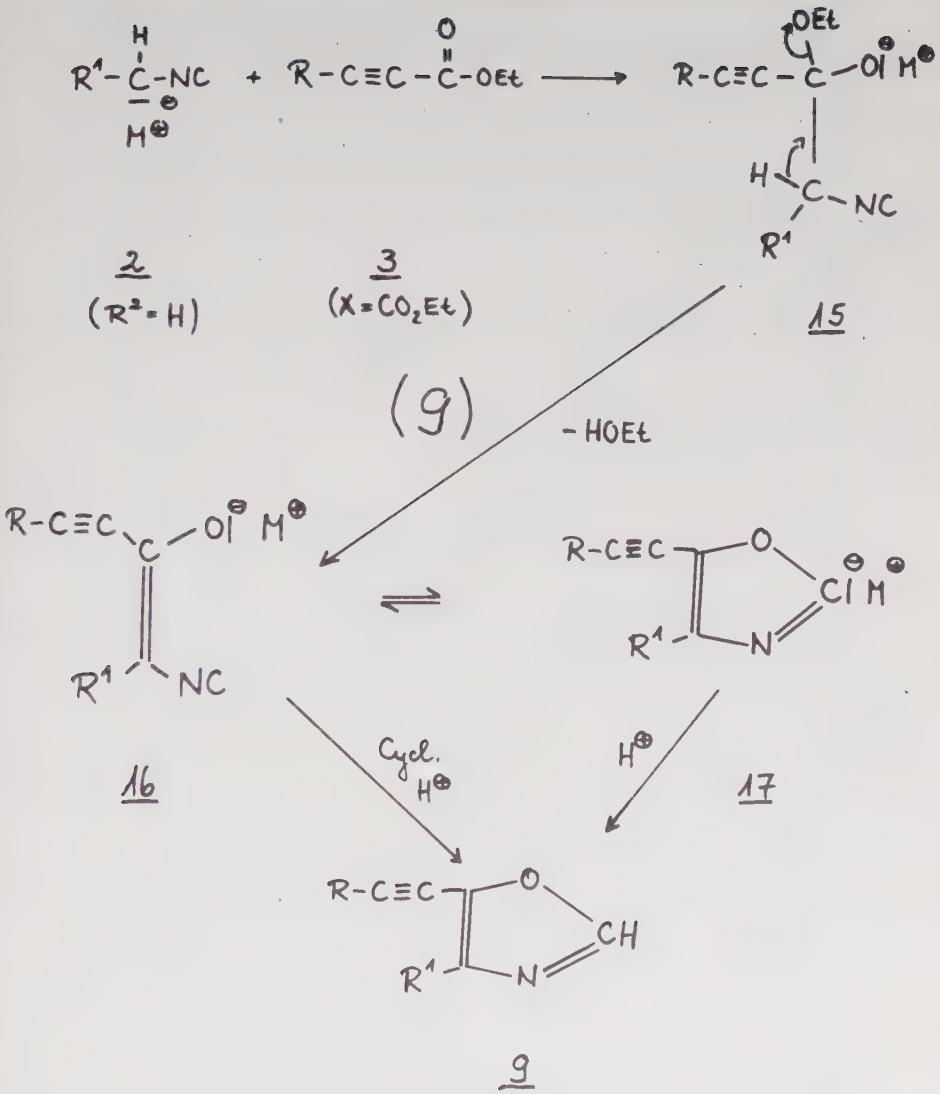
9	Oxazolproton	R	R^1 o, o'	R^1 m, m', p
a	2,24 (s)	6,20 (s)[a)]	1,80 - 2,0(m)	2,50 - 2,80(m)
b	2,26 (s)	7,83(s)	1,75 - 1,95(m)	2,50 - 2,75(m)
c	2,23 (s)	2,70	1,70 - 1,95(m)	2,40 - 2,90(m)

a) ist wegen des Anisotropieeffektes des 4-Phenylringes zu tieferem Feld verschoben [33)]

3. Zum Reaktionsverlauf

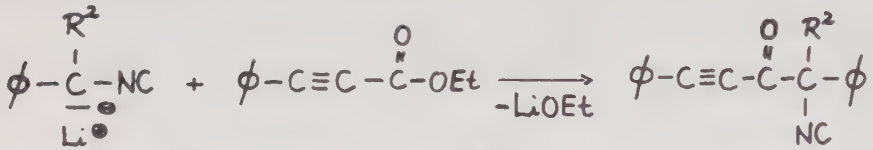
Das metallierte Isocyanid 2 (M^+ = a.) Li^+; b.) K^+) gibt als nicht mesomerie-stabilisiertes Carbanion eine 1,2-Addition an der Estercarbonylgruppe zu 15, das sich unter den Bedingungen sofort zu dem Enolat 16 umwandelt. Dieses liegt im Gleichgewicht mit dem cyclischen Anion 17. 9 bildet sich entweder direkt durch Protonierung von 17 oder durch Cyclisierung des Enols 16 (Gleichung 9):

33) D.H. Williams und J. Fleming, "Spektroskopische Methoden der organischen Chemie", Tab. S. 130, G. Thieme Verlag, Stuttgart, 1968.


2
(R² = H)
3
(X = CO₂Et)
15
(9)
- HOEt
16
17
Cycl.
H⊕
9

4. Isocyanide mit nur einem aciden α-Wasserstoff

Für die Cyclisierung zu den Oxazolen 9 ist notwendig, daß die α-lithiierten Isocyanide 2 ($M^{\oplus}$=$Li^{\oplus}$) noch ein zweites Wasserstoffatom in α-Stellung besitzen. Setzt man Isocyanide ein, die nur einen α-Wasserstoff tragen, so ist die Cyclisierung nicht mehr möglich und die Reaktion sollte auf der Stufe des Primäradduktes stehenbleiben und so 4-Isocyan-alk-1-in-3-one 18 liefern (Gleichung 10):



2 (R^1=ϕ; R^2=Alk.) 3 (R=ϕ; X=CO_2Et) 18

(10)

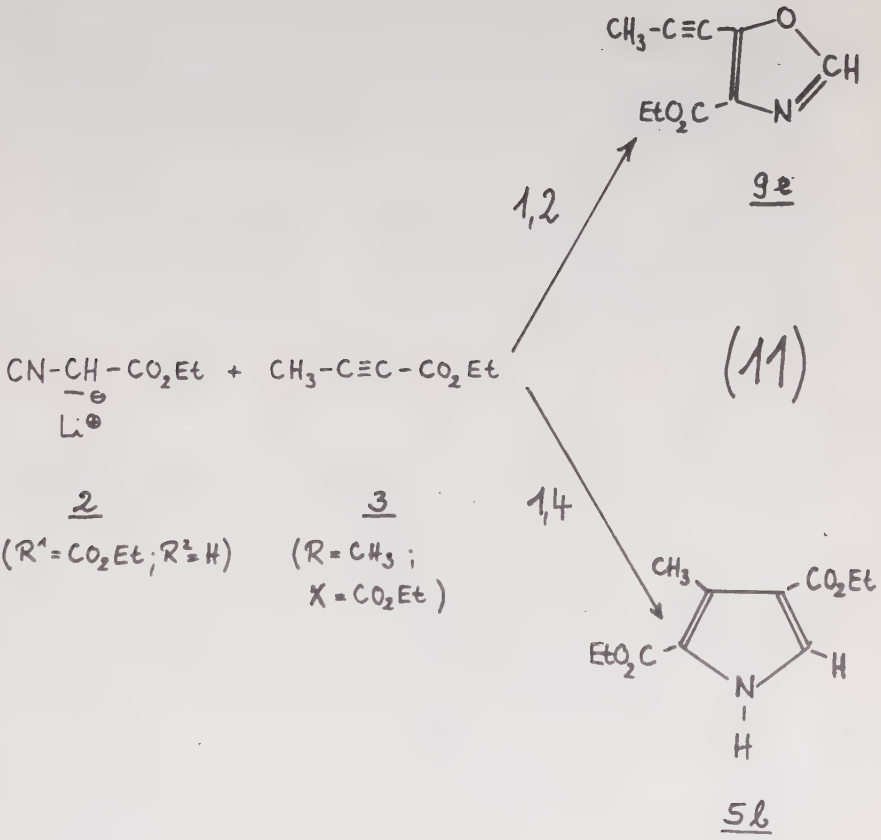
Setzt man metalliertes 1-Isocyan-1-phenyl-äthan (2, R^1= C_6H_5; R^2=CH_3)[34] mit Phenylpropiolsäureäthylester 3 in Tetrahydrofuran bei -70° C um und arbeitet wie gewöhnlich auf, so findet man im IR-Spektrum des Rohproduktes alle der Verbindung 18 entsprechenden Banden (Kohlenstoff-Dreifach-, Isocyan- und Carbonylschwingung). Auf die Isolierung wurde verzichtet.

Zur Konkurrenz von 1,2- und 1,4-Addition

Um festzustellen, ob alkalimetallierter Isocyanessigsäureäthylester (2, R^1=CO_2 Et; R^2=H) mit dem Alkinsäureester (3, R=CH_3; X=CO_2Et) neben der zu Oxazolen führenden 1,2-Addition auch der 1,4-Addition unterliegt, wurde das Rohprodukt der folgenden Gleichung (11) dünn-

34) zeigt im NMR-Spektrum nicht nur eine $^2J_{^{14}N-H}$-sondern auch eine $^3J_{^{14}N-H}$-Kopplung, so daß jedes Signal des Dubletts der CH_3-Gruppe nochmals zu einem 1:1:1 Triplett aufgespalten ist.
Analoges gibt für die Signale des Quartetts des Methinprotons.

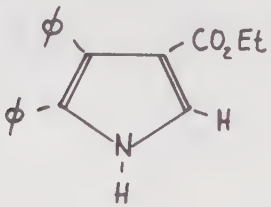
schichtchromatographisch mit dem Pyrrol 5b ($R^1=CO_2Et$; $R=CH_3$; $X=CO_2Et$) als Vergleichssubstanz untersucht:



Aufgrund der Mesomeriestabilisierung hat man beim Lithio-isocyanessigsäureäthylester mit dieser Möglichkeit - der 1,4-Addition - zu rechnen[12].

Tatsächlich ließ sich das Pyrrol 5b im Produktgemisch dünnschichtchromatographisch und IR-spektroskopisch nachweisen.

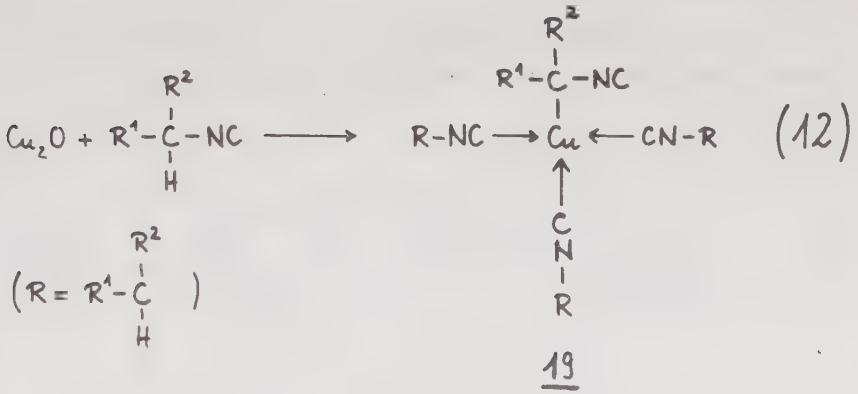
Ein anderer Versuch wurde zur genauen Bestimmung der Produktverhältnisse säulenchromatographisch aufgetrennt. Man legt bei Zimmertemperatur Kalium-tert.-butanolat in Tetrahydrofuran vor und tropft dazu eine äquimolare Mischung aus Benzylisocyanid und Phenylpropiolsäureäthylester in THF. Nach dem Ansäuern und Extrahieren mit Methylenchlorid, wird das Produktgemisch an Kieselgel aufgetrennt. Neben 67 % des Oxazols 9c ließen sich noch 15 % des Pyrrols 5k eluieren (Identifizierung s. E.4, S. 29):



5k

D. 5-unsubstituierte Pyrrole

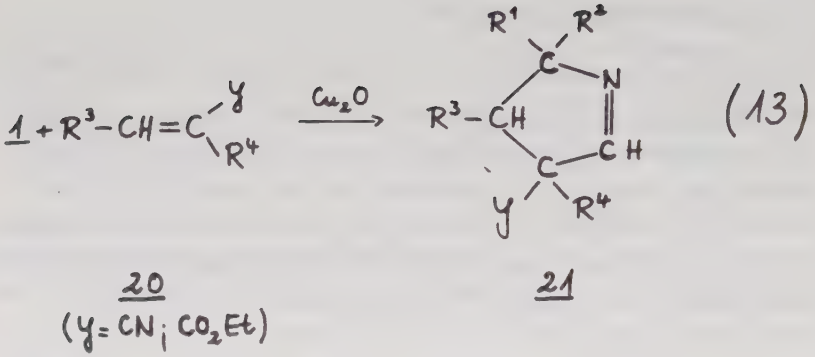
1. Die konjugierte Addition von α-Cuprio-Isocyaniden 2 ($M^{\oplus}$=$Cu^{\oplus}$) an aktivierte Kohlenstoff-Dreifachbindungen scheiterte daran, daß sich diese metallorganische Spezies wegen der großen Affinität des Kupfer-Kations zum Isonitril nicht darstellen ließ (vgl. B.5. S. 10). Von Saegusa und Mitarbeitern[18] werden bei ihren mit Kupfer(I)oxid katalysierten Cydoadditionen komplexierte[35] α-Kupfer-Isocyanide 19 als die entscheidende metallorganische Spezies postuliert (Gleichung 12):



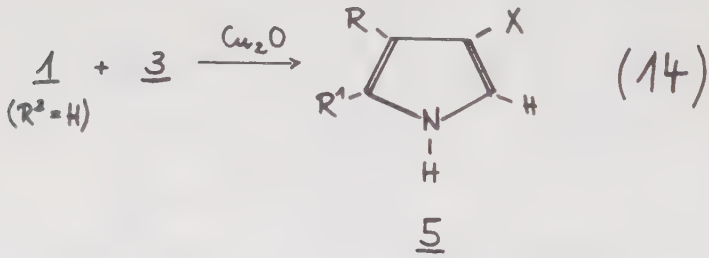
Einen experimentellen Hinweis für das Vorliegen einer α-metallierten Verbindung 19 sieht man in der Racemisierung des optisch aktiven Phenyl-äthyl-isocyanids[18], die über das entsprechende Carbanion verlaufen soll.

So addieren sich hinreichend acide Alkylisocyanide (s.u.) unter Kupfer (I)-oxid Katalyse an aktivierte Olefine 20 zu den Δ^1-Pyrrolinen 21[18] (Gleichung 13):

35) Zur Bildung und Stabilität der anderen Komplexe, siehe lit.cit. 28) S. 40 ff.



Ersetzt man das aktivierte Olefin 20 durch ein aktiviertes Alkin 3, sollten sich analog Pyrrole 5 erhalten lassen (Gleichung 14):



Durch die Zwischenstufe 19 ist der Angriff am Acetylenderivat 3 als konjugierte Addition festgelegt.

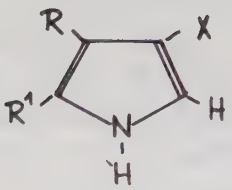
Die Zahl der Isocyanide, die sich in Gleichung (14) einsetzen lassen, ist erheblich kleiner als die für Gleichung (5), da sich z.B. Methylisocyanid mit n-Butyllithium metallieren läßt, jedoch nicht mehr genügend acid ist, um mit Kupfer(I)oxid α-Cuprio-methylisocyanid zu geben. Die verwendungsfähigen Isonitrile 1 müssen also wenigstens eine Phenyl- oder Äthoxycarbonylgruppe enthalten.

2. Darstellung der Pyrrole 5a - h

Man legt 10 m Mol Isocyanid (Isocyanessigsäureäthylester oder Benzylisonitril) mit der äquimolaren Menge Acetylenderivat 3 (X siehe Tab. 3) in ca. 15 ml Benzol unter Stickstoffatmosphäre vor, gibt eine Spatelspitze Kupfer(I)oxid hinzu (ca. 2 Mol %) und kocht über Nacht unter Rückfluß. Das Entstehen des Pyrrols läßt sich am Erscheinen einer Bande bei 3400 - 3300 cm^{-1} im IR verfolgen, die der N-H-Schwingung des Pyrrols zuzuordnen ist. Anschließend wird das Rohprodukt chromatographisch gereinigt. (vgl. Tab. 3, S. 24).

Tabelle 3

5-unsubstituierte Pyrrole 5

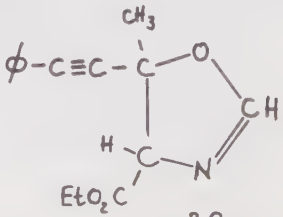


5

5	R	R^1	X	Pyrrole	Ausbeute (%)
a	H	CO_2Et	CO_2Et	2,4-Pyrrol-dicarbonsäure-diäthylester	50 % c)
b	CH_3	CO_2Et	CO_2Et	3-Methyl-2,4-pyrroldicarbonsäurediäthylester	31 %
c	∅	CO_2Et	CO_2Et	3-Phenyl-2,4-pyrroldicarbonsäurediäthylester	17 %
d	CO_2Me	CO_2Et	CO_2Me	Pyrroltricarbonsäure-2-äthyl-3,4-dimethylester	43 %
e	∅	CO_2Et	CN	4-Cyano-3-phenyl-2-pyrrolcarbonsäureäthylester	a)
f	∅	CO_2Et	$CO-CH_3$	4-Acetyl-3-phenyl-2-pyrrolcarbonsäureäthylester	a) b)
g	∅	CO_2Et	SO_2-∅	3-Phenyl-4(phenylsulfonyl)-2-pyrrolcarbonsäureäthylester	a)
h	CH_3	∅	CO_2Et	3-Methyl-2-phenyl-4-pyrrolcarbonsäureäthylester	17 %

a) IR-spektroskopisch im Rohprodukt nachgewiesen

b) neben überwiegend entstandenem Oxazolin 22



22

22 zeigt eine starke und typische Oxazolinschwingung bei 1620 cm^{-1}

c) wurde nicht kristallin erhalten

3. Identifizierung der Pyrrole 5a - d, h

Die Struktur der Pyrrole wurde durch IR-, NMR-Spektren und teilweise durch CH-Analysen gesichert.

IR-Spektren

Die IR-Spektren zeigen folgende typische Absorptionen: N-H-Valenzschwingung, scharf und lagekonstant zwischen 3350 - 3300 cm^{-1}; C-H-Valenzschwingung des Heterocyclus um 3150 cm^{-1} (beim Pyrrol 5h nur andeutungsweise vorhanden)[36], C=O-Valenzschwingung zwischen 1730 und 1660 cm^{-1}.

NMR-Spektren

Da bei den Pyrrolen 5a - c die jeweils zwei Äthoxycarbonylgruppen in 2- und 4-Stellung fast die gleiche chemische Verschiebung haben, werden sie tabellarisch zusammengefaßt. Das N-H-Proton wird in der Tabelle nicht erfaßt, da es wegen seiner schwankenden Lage und großen Verbreiterung von geringem diagnostischen Wert ist. Seine genaue Lage findet man im experimentellen Teil. In einigen Fällen, z.B. 5b, c findet man eine Kopplung vom Proton an C-5 mit dem N-H-Proton mit einer Kopplungskonstanten J=3,5 Hz. Sie verschwindet beim Schütteln mit D_2O. Zur Lage der anderen Signale siehe Tabelle 4, Seite 26.

36) J.M. Lebas und M.L. Josien, Bull. Soc. Chim. Fr. 1957, 251, R.C. Lord und F.A. Miller, J. Chem. Phys. 10, 328 (1942).

Tabelle 4

^{1}H - NMR-Signale der Pyrrole 5a - d,h (τ, CCl_4) 100 MHz

5	R^1 - CH_2-	X - CH_3	C - 5	R	
a	5,72 2(q)	8,64 2 (t)	2,48 (s)	2,82 (m)	
b	5,74 2(q)	8,66 2 (t)	2,60 (d)	7,86 (s)	
c	5,96 2(q)	9,0 (q)[a]	2,54 (d)	2,77 (s)	
d	5,70(q)-CH_2- 8,68(t)-CH_3	6,18 (s)	2,52 (s)	6,05 (s)	b)
h	2,56 (m)	5,73(q)-CH_2- 8,66(t)-CH_3	2,76 (s)	7,56 (s)	b)

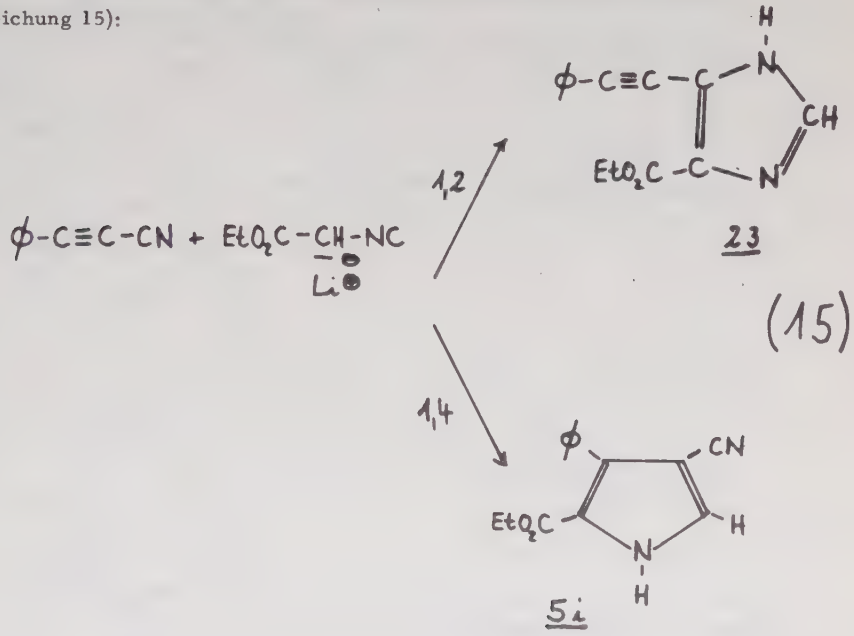
a) das Quartett kommt durch die Überlagerung zweier Tripletts zustande, die chemische Verschiebung entspricht gerade der Kopplungskonstanten J = 7 Hz.

b) $CDCl_3$ als Lösungsmittel.

E. Pyrrole durch nucleophile Addition α-metallierter Isocyanide an aktivierte Alkine

Scheitere die nucleophile Addition α- lithiierter Isocyanide 2 an die Acetylenester 3 (X = CO_2 Et) daran, daß die Addition des Isocyanids 2 an die Estercarbonylgruppe schneller vonstatten ging (vgl. C. 3. S.16), so sollte ein nucleophiler Angriff von 2 an der Kohlenstoff-Dreifachbindung dann möglich sein, wenn man als aktivierende Gruppe X in 3 eine solche wählt, die nicht oder sehr langsam mit 2 reagiert.

1. Aus eigenen Arbeiten [37] war bekannt, daß die Nitrilgruppe (X =CN) mit α-metallierten Isocyaniden 2 bei tiefen Temperaturen (-70° C) nur langsam reagiert [38]. Bei den unten angegebenen Reaktanden sollten bei 1,2- oder 1,4-Addition die Heterocyclen 5i und 23 erwartet werden (Gleichung 15):

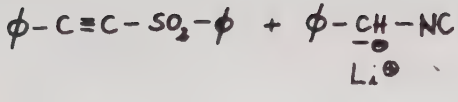


(15)

Beim säulenchromatographischen Auftrennen des Reaktionsgemisches konnte kein Imidazolderivat der Struktur 23 nachgewiesen werden.

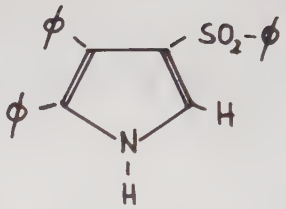
2. Als weitere die Kohlenstoff-Dreifachbindung aktivierende Gruppe kommt der Sulfonylrest in Betracht. Für Sulfone ist der Angriff einer lithiumorganischen Verbindung am Schwefelatom in der Literatur nicht bekannt. Grignardverbindungen - die ja im allgemeinen den Lithiumorganylen noch am ehesten verglichen werden können - greifen nicht das Schwefelatom, sondern - in α,β-ungesättigten Sulfonen - die Doppelbindung an [39]. Man sollte das Pyrrol 5j erwarten, wenn man α -Lithio-benzylisocyanid mit Phenyl-phenyläthinyl-sulfon umsetzt (Gleichung 16):

37) E. Eilers, Diplomarbeit, Universität Göttingen, 1970.
38) Mit α-aciden Nitrilen tritt Ummetallierung ein, siehe D.N. Crouse und D. Seebach, Chem. Ber. 101, 3113 (1968).
39) E.P. Kohler und H. Potter, J. Amer. Chem. Soc. 57, 1316 (1935).

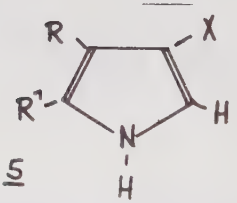


(16)

3 ($R = \phi$; $X = SO_2-\phi$) 2 ($R^1 = \phi$; $R^2 = H$)



5j



5

3. Tabelle 5: Durch nucleophile Addition dargestellte Pyrrole 5i - k

5	R^1	R	X	Pyrrole	Ausbeute (%)
i	CO_2 Et	C_6H_5	CN	4-Cyano-3-phenyl-2-pyrrolcarbonsäureäthylester	60 %[a]
j	C_6H_5	C_6H_5	$SO_2-\phi$	4-Benzolsulfonyl-2, 3-diphenyl-pyrrol	55 %
k	C_6H_5	C_6H_5	CO_2 Et	2, 3-Diphenyl-4-pyrrol-carbonsäure-äthylester	15 %[b]

a) IR-spektroskopisch nach der säulenchromatographischen Trennung nachgewiesen.

b) Nebenprodukt durch 1, 4-Addition, vgl. C. 5. S. 18/19

4. Strukturermittlung der Pyrrole 5j, k

Die Struktur der Pyrrole 5j, k wurde durch Kombination der IR- und NMR-Spektroskopie sichergestellt.

IR-Spektren

Grundsätzlich gilt das unter D. 3. S. 25 Gesagte. Die N-H-Valenzschwingung von 5j zeigt Resonanz bei etwas höherer Wellenlänge, die Bande erscheint bei 3250 cm^{-1}. Die C-H-Valenzschwingung des Ringes ist nicht auszumachen.

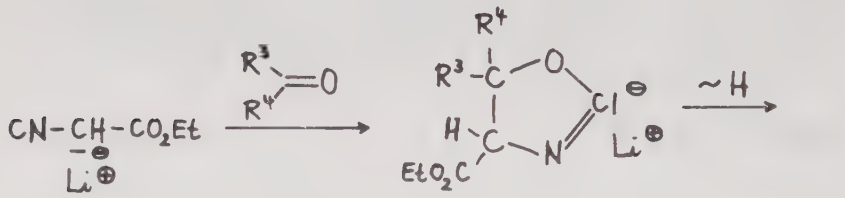
NMR-Spektren

Das NMR-Spektrum für 5j zeigt neben dem Signal für das N-H-Proton bei τ =0, 78 (es ist nicht stark verbreitert und verschwindet durch D_2O-Austausch) eine Bandengruppe mit dem Zentrum um τ =2, 70, die den Protonen der 3 Phenylringe entsprechen. Sie überdecken das Signal für das Proton am C-5 des Pyrrolringes.

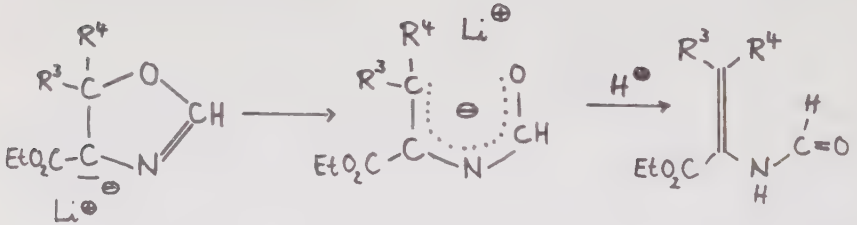
Für 5k erscheint das Signal für das N-H-Proton stark verbreitert bei τ =1, 35 (verschwindet nach D_2O-Austausch), das Proton an C-5 zeigt sich als Dublett bei τ =2, 50 (nach dem D_2O-Austausch wegen der nicht mehr möglichen Kopplung (J=3, 5 Hz) mit dem N-H-Proton nur als Singulett), die Signale der Phenylprotonen kommen als Multiplett um τ =2, 70. Die Signale für die Äthylgruppe des Esters liegen bei τ =5, 88 als Quartett für die Methylenprotonen und bei τ =8, 88 als Triplett für die CH_3-Gruppe (J=7 Hz).

F. Reaktion von α-Lithio-isocyan-essigsäureäthylester mit Methyl-phenyläthinyl-keton

1. Wie U. Schöllkopf und Mitarbeiter[40] gezeigt haben, lassen sich α-Formylamino-acrylsäureester 27 unter milden Bedingungen und in guten Ausbeuten aus α-Lithio-isocyan-essigsäureäthylester und Carbonylverbindungen erhalten (Gleichung 17):



2 (R¹ = CO₂Et ; R² = H) 24 (17)



25 26 27

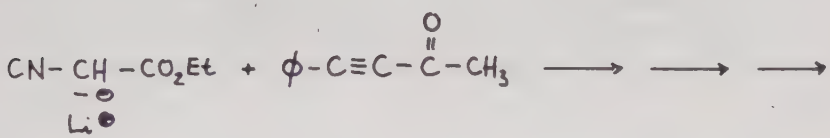
Dabei erleidet das Oxazolinanion 24 einen inner- bzw. intermolekularen Protonenwechsel von C-4 nach C-2 zum Anion 25, das in einer elektrocyclischen Ringöffnung[41] das "Pentadienylanion" 26 bildet, das bei Protonierung als 27 abgefangen wird. α-Formylamino-acrylsäureester 27 sind präparativ interessant, weil sie sich in α-Amino- bzw. α-Ketosäuren umwandeln lassen[42].

40) U. Schöllkopf, F. Gerhart und R. Schröder, Angew. Chem. 81, 701 (1969) - Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 8, 672 (1969)

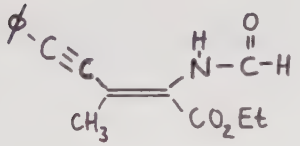
41) Baseninduzierte elektrocyclische Ringöffnung von 2-Oxazolin-4-carbonsäureestern, U. Schöllkopf und M.T. Reetz, unveröffentlicht.

42) H.E. Carter, "Org. Reactions" 3, 198 (1946)

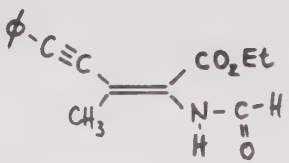
2. Bei der Reaktion von α-Lithio-isocyan-essigsäureäthylester 2 (R^1= CO_2Et; R^2=H) mit Methyl-phenyläthinyl-keton 3 (R=ϕ; X=CO-CH_3) in Tetrahydrofuran sollte man die analoge Verbindung 28 erwarten (Gleichung 18):



2 (R^1= CO_2Et; R^2=H) 3 (R= ϕ; X= $C(=O)-CH_3$) (18)



28a



28b

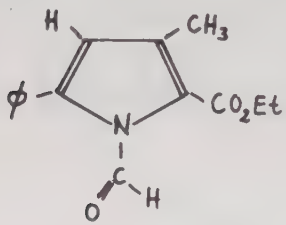
2-Formylamino-3-methyl-5-phenyl-2-penten-4-in-säureäthylester 28 kann wegen der Kohlenstoff-Doppelbindung Z, E-Isomerie zeigen 28a - 28b.

Nach säulenchromatographischer Trennung ließ sich eines der Isomeren in 54 %iger Ausbeute erhalten. Eine stereochemische Zuordnung konnte allerdings nicht getroffen werden. Die Reinheit des Isomeren wurde dünnschichtchromatographisch und NMR-spektroskopisch - durch Verwendung verschiedener Lauf- bzw. Lösungsmittel - nachgewiesen.

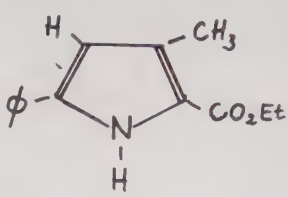
Beim Chromatographieren wurde besonders sorgfältig nach dem Pyrrolderivat 29 gesucht, das durch intramolekulare Cyclisierung[43] des Z-

43) Vgl. auch lit.cit 13), S. 532 ff.

Isomeren 28a hätte entstehen können. Weder 29 noch dessen Deformylierungsprodukt 30 konnten hingegen gefaßt werden[44].



29



30

3. Zur Strukturaufklärung von 28

Die Struktur von 28 wurde durch IR- und NMR-Spektren sowie durch CH-Analyse gesichert.

IR-Spektrum

Das IR-Spektrum zeigt folgende charakteristischen Absorptionen: N-H-Valenzschwingung 3280 cm^{-1}; C≡C-Valenzschwingung 2210 cm^{-1}; Estercarbonyl 1725 cm^{-1}; Amid I 1660 cm^{-1}; Amid II 1510 cm^{-1}; C=C-Valenzschwingung 1620 cm^{-1}.

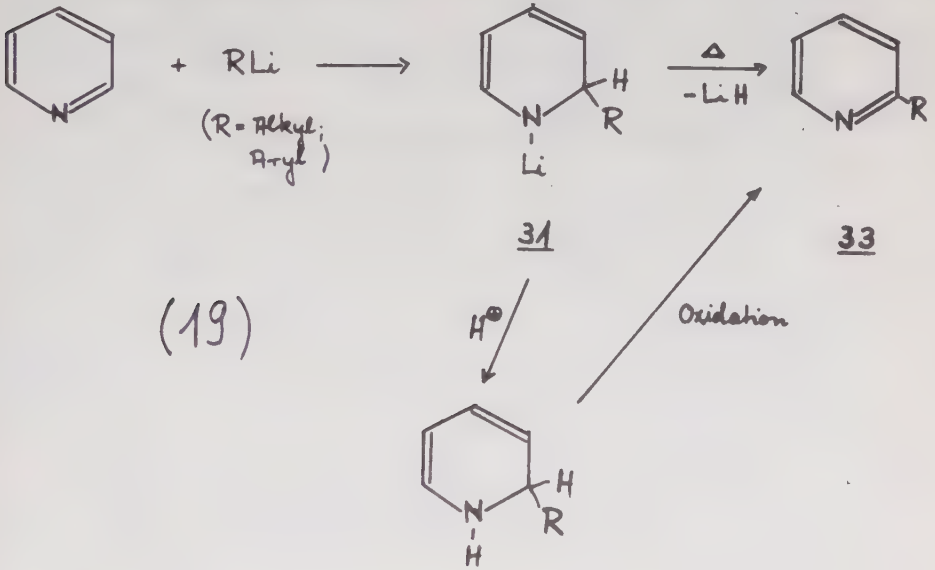
NMR-Spektrum

Im NMR-Spektrum erscheint das Formylproton als Singulett bei τ =1,80; das mit D_2O austauschbare N-H-Proton bei τ =2,32. Die Protonen des Phenylringes treten als Multiplett bei τ =2,64 in Resonanz. Die Methylenprotonen der Estercarbonylgruppe erscheinen als Quartett bei τ =5,70 mit einer Kopplungskonstanten J=7 Hz, die Methylprotonen als Triplett bei τ =8,66. Die 2-Methylgruppe tritt - wahrscheinlich wegen Rotationsbarrieren um die N-Formylgruppe - aufgespalten bei τ =7,88 ppm in Resonanz.

44) Es ist damit zu rechnen, daß N-Formylheterocyclen beim Chromatographieren ganz oder mindestens teilweise die Formylgruppe abspalten.

G. Nucleophile Substitution an Stickstoff-Heterocyclen

1. Seit etwa 40 Jahren ist bekannt[45], daß sich lithium-organische Verbindungen nucleophil an die α-Stellung des Pyridins und seiner Homologen addieren lassen und man so - ausgehend von Alkyl- bzw. Aryllithium-Verbindungen - kernalkylierte bzw. kernarylierte Stickstoff-Heterocyclen wie 33 erhalten kann (Gleichung 19):



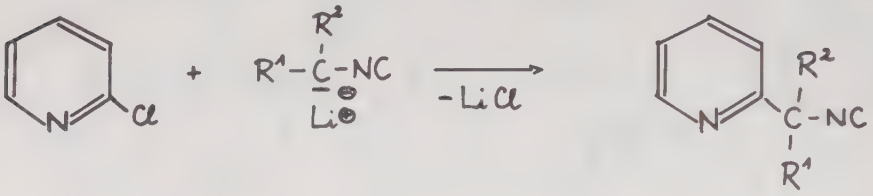
Wegen des mesomeren Einflußes des Heteroatoms, wäre auch noch die Möglichkeit zum Angriff in 4-Position gegeben[46]. Dieser konnte von

45) K. Ziegler und H. Zeiser, Ber. 63, 1847 (1930); Liebigs Ann. Chem. 485, 174 (1931)

46) Die Elektronendichte ist in 2-, 4- und 6-Stellung herabgesetzt, weswegen hier nucleophil angegriffen wird, siehe auch H.C. Longuet-Higgins und C.A. Coulson, Trans. Faraday Soc. 1947, 43, 87.

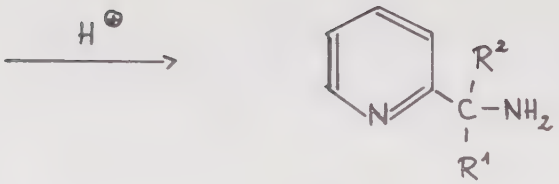
den Autoren nicht völlig ausgeschlossen werden, ist aber nur in untergeordnetem Maße - wenn überhaupt - am Reaktionsgeschehen beteiligt[45].

Es lag daher nahe, als Nucleophile 2-metallierte Isocyanide einzusetzen, wodurch man in einfacher Weise in 2-Stellung des Heterocyclus letztlich eine α-Aminoalkylgruppe einführen könnte; dies ist sonst nur schwierig möglich (Gleichung 20):



2 34

(20)



35

Als Testsubstanz wurde 2-Chlor-pyridin gewählt und dies aus folgenden Gründen:

einmal sollte die Bereitschaft zum nucleophilen Angriff in 2-Stellung gegenüber dem unsubstituierten Heterocyclus noch erhöht sein, und daher die Bildung isomerer Produkte entfallen,

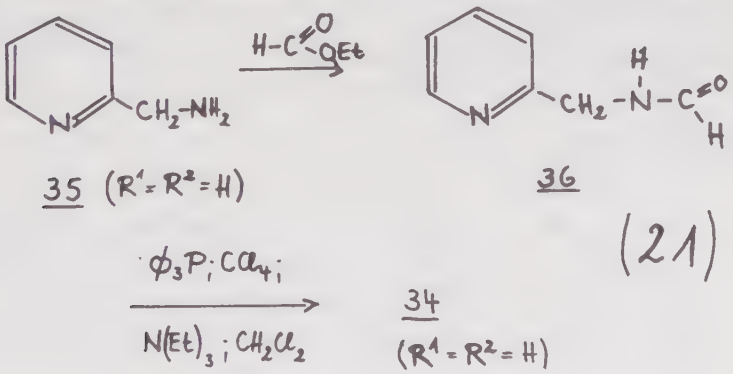
zum anderen würde man keine oxidablen Dihydrokörper 32 bei der Hydrolyse erhalten, welche die Aufarbeitung erschweren würden[45].

2. Reaktion von 2-Chlorpyridin mit Isocyanmethyl-lithium

Läßt man α-lithiiertes Methylisocyanid (2, R^1=R^2=H) bei -70°C in Tetrahydrofuran mit 2-Chlorpyridin reagieren, die Reaktionsmischung auf Zimmertemperatur erwärmen und arbeitet auf, so findet man im Infrarotspektrum des Rohproduktes keine Isonitrilabsorption. Da das eingesetzte Lithio-methyl-isocyanid verbraucht wurde, darf man den Schluß ziehen, daß sich zwar 2-Isocyanmethyl-pyridin 34 (R^1=R^2=H) bildete, dies aber unter den Reaktionsbedingungen nicht stabil ist.

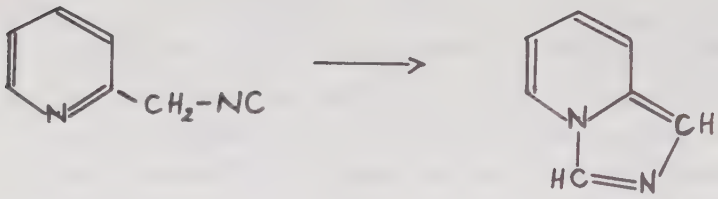
3. Versuche zur anderen Darstellung von 2-Isocyanmethyl-pyridin

Daher wurde versucht 34 (R^1=R^2=H) unter möglichst schonenden und neutralen Bedingungen zu synthetisieren. Man überführte 2-Aminomethyl-pyridin 35 (R^1=R^2=H) mit Ameisensäureäthylester in das Formamid 36 und setzte dieses in siedendem Methylenchlorid nach der "Triphenylphosphinmethode"[47] um. Nach dem Abtrennen der ausgefallenen Feststoffe fand man im IR-Spektrum eine intensive Bande bei 2160 cm^{-1}, die auf das Isocyanid 34 (R^1=R^2=H) deutete (Gleichung 21):



47) R. Appel, R. Kleinstück und K.D. Ziehn, Angew. Chem. 83, 143(1971), Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 10, 132 (1971).

Beim Versuch der Destillation erstarrte das Produkt, nachdem nur ein kleiner Teil überdestilliert war, in der Distille plötzlich zu einem weißen, sich an der Luft braun verfärbenden Feststoff, dessen IR-Spektrum keine Isonitril-Bande aufweist. Durch Sublimation bei 60° C/ 0,1 Torr ergeben sich weiße Blättchen vom Smp. 54,5° C[48]. Die Substanz erwies sich als das Cyclisierungsprodukt 37 - Imidazo [1,5-a]-pyridin - von 34 (Gleichung 22):



(22)

34 ($R^1 = R^2 = H$) 37

4. Zur Strukturermittlung von 34 und 37

Imidazo [1,5-a] pyridin 37 wurde neben der Übereinstimmung seines Schmelzpunktes mit Literaturangaben[48] durch IR-, NMR- und MS-Spektren sowie durch C-H-Analyse in seiner Struktur aufgeklärt.

NMR-Spektroskopisch ließ sich der Anteil von 37 im überdestillierten 2-Isocyanmethyl-pyridin 34 zu etwa 30 % ermitteln - siehe Abb. 2.

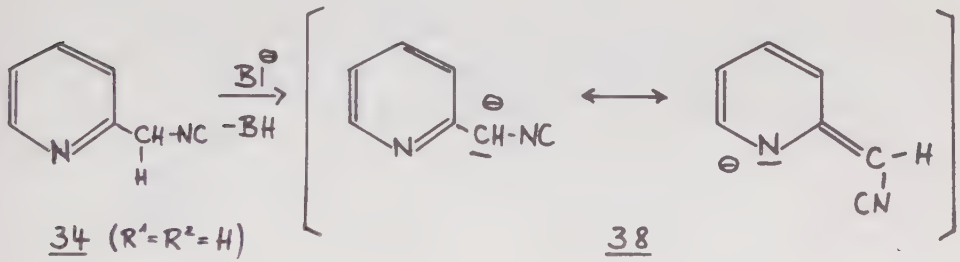
Im NMR-Spektrum von 37 erscheinen die Protonensignale in einem Bereich von τ =1,7 bis τ =3,6 ppm in drei intensitätsgleichen Multipletts, liegen also in einem Bereich, der für die Absorption aromatischer Protonen typisch ist. Eine nähere Zuordnung ist nicht möglich. Siehe Abbildung 3.

48) J.D. Bower und G.R. Ramage, J. Chem. Soc. 1955, 2834

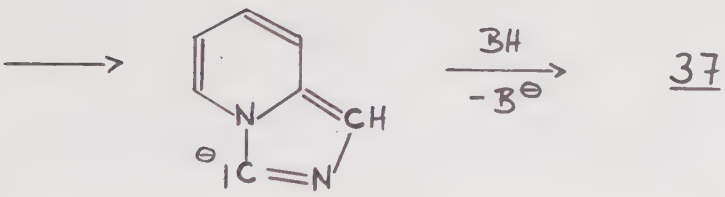
Das IR-Spektrum von 37 ist charakterisiert durch das Fehlen der Isonitril-Bande bei 2160 cm^{-1} und durch die C-H-Valenzschwingung bei 3100 cm^{-1} als einziger Bande oberhalb 2000 cm^{-1}. Im Doppelbindungsbereich bei 1590 cm^{-1} und 1570 cm^{-1} liegen zwei Ringschwingungen, siehe Abbildung 4.

5. Zum Verlauf der Cyclisierung von 34 → 37

Es ist plausibel und mit den experimentellen Befunden im Einklang, für die Cyclisierung Basenkatalyse unter intermediärer Bildung des Anions 38 anzunehmen (Gleichung 23):



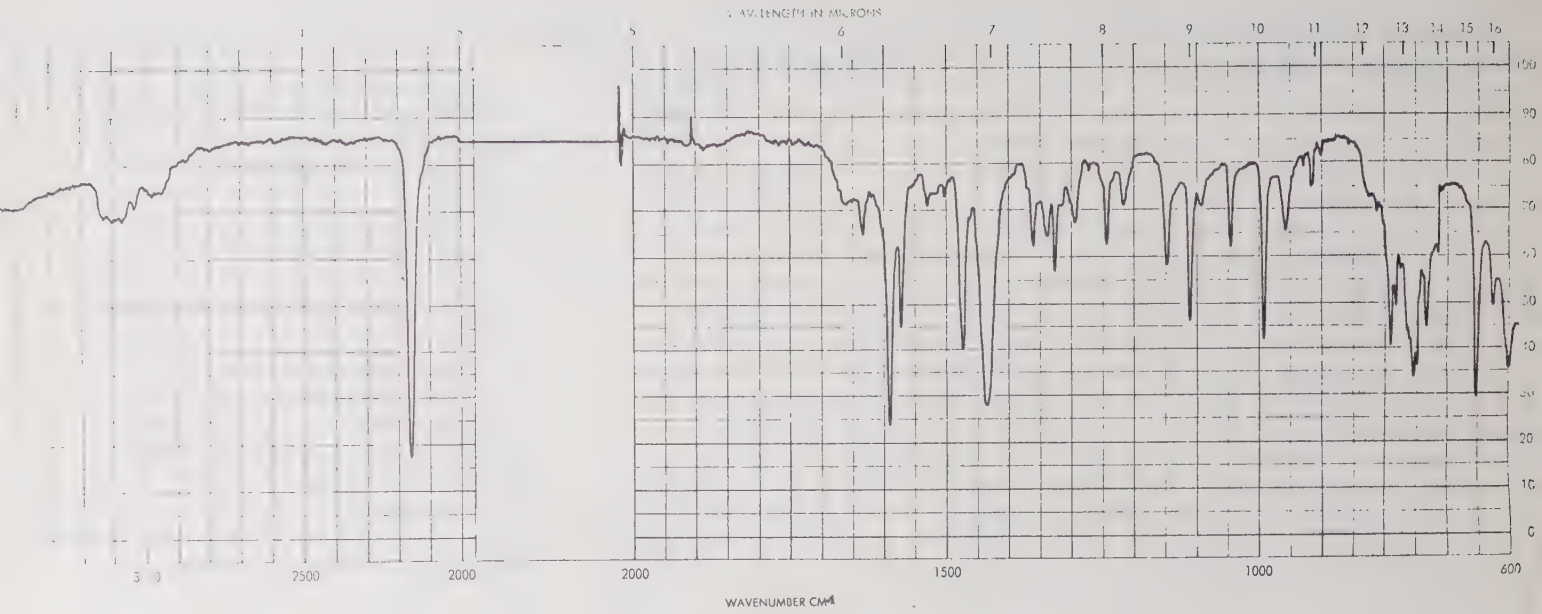
(23)

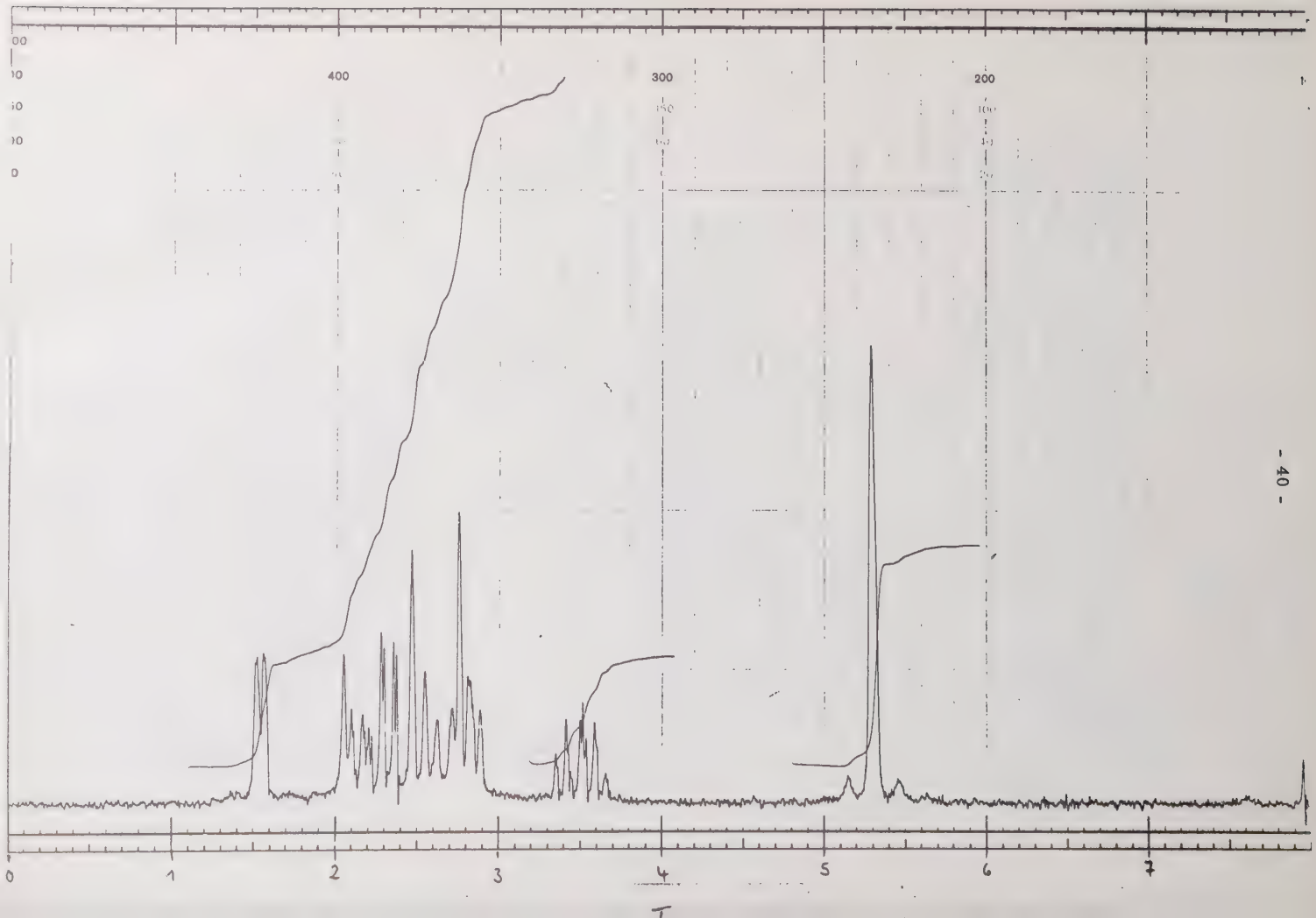


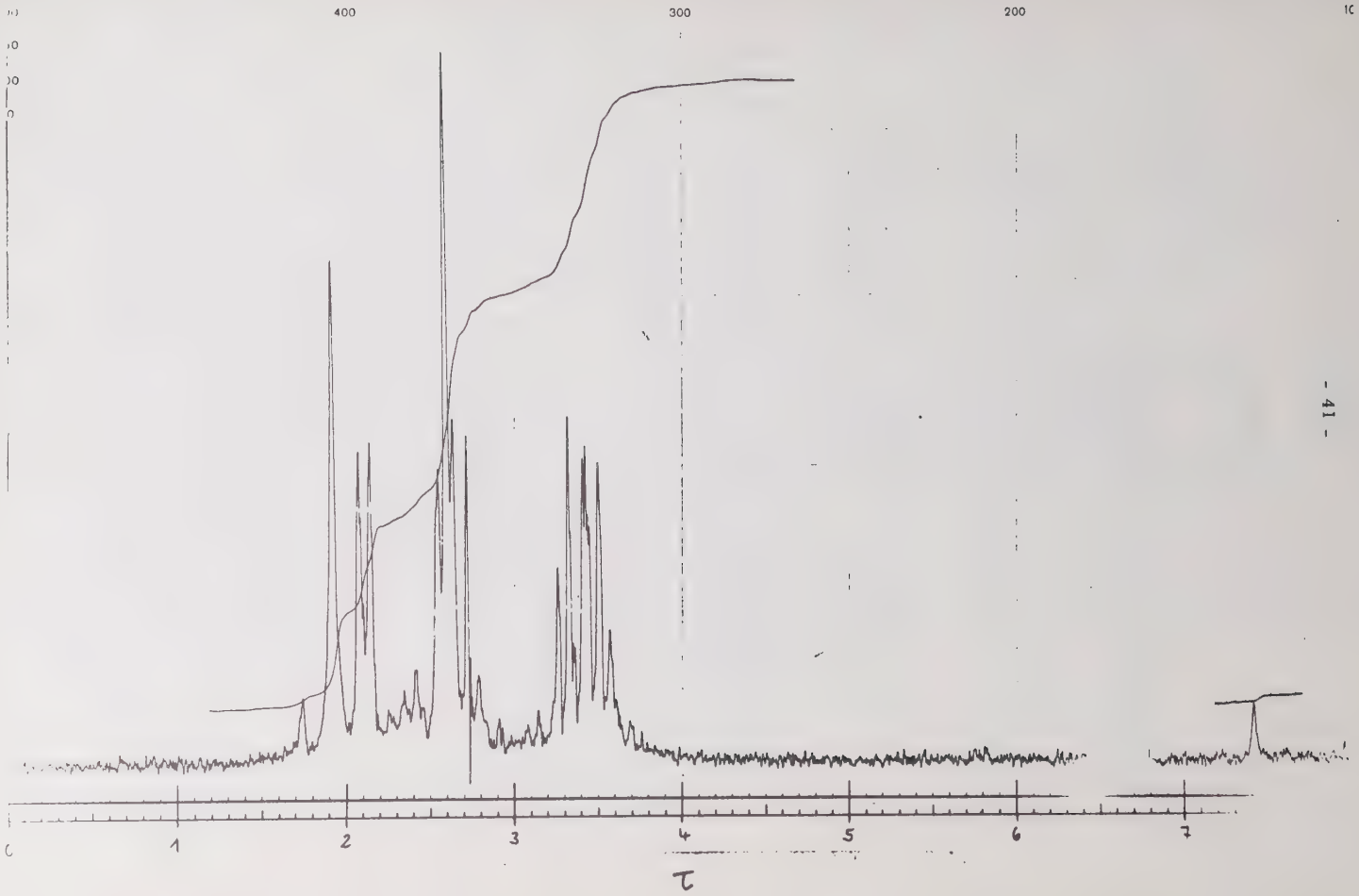
Da 34 im Molekül ein basisches Zentrum enthält ist eine zusätzliche Base nicht nötig. Es ist also nicht überraschend, daß 34 unter den stark basischen Bedingungen des Experimentes S. 35 nicht nachgewiesen werden kann. Unter diesen Umständen scheint auch 37 nicht beständig zu sein; es konnte dünnschichtchromatographisch im Rohprodukt nicht nachgewiesen werden [49].

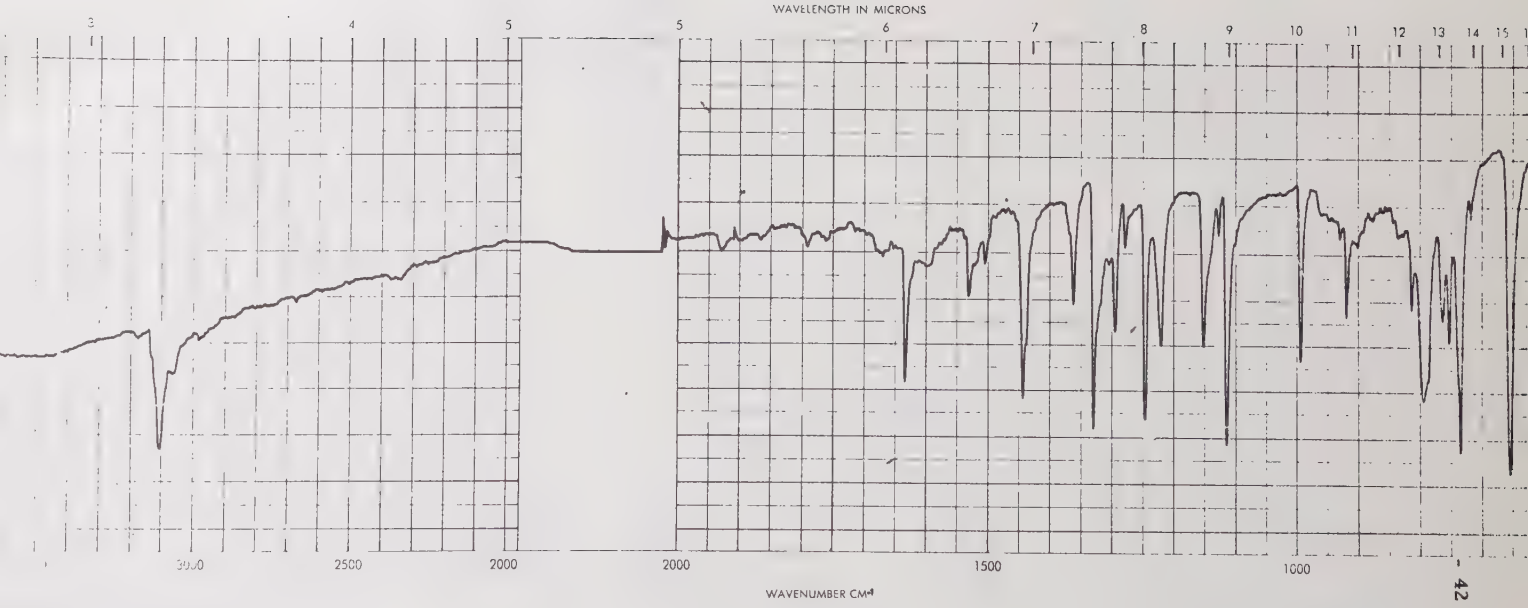
Abb. 1: IR-Spektrum von 2-Isocyanmethyl-pyridin 34 S. 39
Abb. 2: NMR-Spektrum von 2-Isocyanmethyl-pyridin 34 S. 40
Abb. 3: NMR-Spektrum von Imidazo [1,5-a] pyridin 37 S. 41
Abb. 4: IR-Spektrum von Imidazo [1,5-a] pyridin 37 S. 42

49) Eine klare Lösung von 37 in Tetrachlorkohlenstoff verfärbt sich im Sonnenlicht fast schlagartig dunkel unter Ausscheidung eines schwarzen Festkörpers.


WAVELENGTH IN MICRONS
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
3000
2500
2000
2000
1500
1000
600
WAVENUMBER CM-1


400
300
200
0
1
2
3
4
5
6
7


400
300
200
1
2
3
4
5
6
7
τ


WAVELENGTH IN MICRONS
3
4
5
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
3000
2500
2000
2000
1500
1000
WAVENUMBER CM⁻¹

H. Zusammenfassung

Die konjugierte Addition von α -Cuprio-Isocyaniden gelingt nicht, da α -lithiierte Isonitrile mit Kupfer(I)jodid komplexiert werden.

Neben der bevorzugt ablaufenden 1,2-Addition, die zu den entsprechend substituierten Alkinyl-oxazolen führt, findet man bei der Reaktion von α -metallierten Isocyaniden mit α,β -ungesättigten Acetylenestern auch die Produkte der 1,4-Addition, Pyrrole.

5-unsubstituierte Pyrrole lassen sich nach der "Saegusa-Methode" durch Kupfer(I)oxid-Katalyse aus konjugierten Acetylenen und hinreichend aciden Isonitrilen synthetisieren.

Verwendet man in den konjugierten Acetylenen geeignete aktivierende Gruppen - wie beispielsweise die Cyano- oder Benzol-sulfonylgruppe - so gelingt die nucleophile Addition auch mit α -lithiierten Isocyaniden.

α -Lithio-isocyan-essigsäureäthylester reagiert mit Methylphenyläthinylketon zu 2-Formylamino-3-methyl-5-phenyl-2-penten-4-in-säureäthylester.

Während 2-Isocyanmethyl-pyridin durch nucleophile Addition von Isocyan methyl-lithium an 2-Chlorpyridin nicht dargestellt werden kann, gelingt seine Synthese unter schonenderen Bedingungen. Es läßt sich einfach zu Imidazo [1,5-a] pyridin cyclisieren.

EXPERIMENTELLER TEIL

A. Allgemeines

Alle Ausgangsstoffe wurden vor Gebrauch gereinigt, alle Lösungsmittel destilliert. Die Glasgeräte, in denen metallorganisch gearbeitet wurde, wurden unter Vakuum zweimal mit der leuchtenden Bunsenflamme ausgeheizt und mit Stickstoff gefüllt. Die bei diesen Arbeiten verwendeten Lösungsmittel wurden zusätzlich noch über Lithiumaluminiumhydrid destilliert.

Die Spektren wurden mit folgenden Geräten gemessen:

IR: Infrarot-Spektralphotometer, Modell IR 8 der Fa. Beckman Instruments, Inc. Fullerton, California.

NMR: "Varian A 60" und "Varian HA 100" der Fa. Varian Associates, Palo Alto, California.

Die chemischen Verschiebungen der ^{1}H-NMR-Spektren sind in τ-Werten angegeben und beziehen sich auf Tetramethylsilan als inneren Standard. Für die NMR-Signale werden folgende Abkürzungen verwendet:

(s) = Singulett; (d) = Dublett; (t) = Triplett; (q) = Quartett; (m) = Multiplett.

Die Schmelzpunkte wurden mit einem "Schmelzpunktbestimmungsapparat nach Dr. Tottoli" der Fa. W. Büchi, Flavil, Schweiz, ermittelt. Schmelz- und Siedepunkte blieben unkorrigiert.

Die Analysen führte das mikroanalytische Laboratorium des organisch-chemischen Instituts der Universität Göttingen aus.

Bei der Säulenchromatographie verwendete man Kieselgel der Korngröße 0,05 - 0,2 mm (70 - 325 mesh ATSM) der Fa. E. Merck, AG, Darmstadt. Das Aluminiumoxid neutral stammte von der Fa. M. Woelm, Eschwege. Die DC-Platten waren Fertigfolien der Fa. Macherey und Nagel, Düren. Die verwendete Säule besaß einen kühlbaren Mantel, und

hatte einen Innendurchmesser von 3 cm bei einer Länge von 1,20 m.

n-Butyllithium wurde nach [50] hergestellt und sein Gehalt durch Titration bestimmt. Kalium-tert.-butanolat stellte die Dynamit-Nobel-Gesellschaft zur Verfügung. Isocyanessigsäureäthylester und Methylisocyanid wurden nach der "Phosgen-Methode" [1], alle anderen verwendeten Isonitrile nach der "Triphenylphosphin - Methode" [47] gewonnen. Sie wurden - zur Abtrennung phosphororganischer Verbindungen - mit Äther über eine kurze Säule aus Aluminiumoxid neutral gegeben. Destilliert man gleich ohne diese Reinigung hat man wegen zu hoher Badtemperatur erhebliche Verluste.

---

50) J.A. Beel, J.Org.Chem. 24, 2036 (1959).

B. Synthese der Acetylenester 3 (X = CO_2Et; R = H; CH_3; C_6H_5)

Die Acetylenester 3a-c wurden durch azeotrope Veresterung der entsprechenden Säuren hergestellt. Propinsäure (Propiolsäure) wurde von der Fa. Ega-Chemie gekauft. But-2-in-säure (Tetrolsäure) wurde nach [51] dargestellt. Die Ausbeuten lassen sich erheblich steigern, wenn man lit. cit. 52) berücksichtigt und die Eliminierung bei - 20°C vornimmt.
Phenylpropinsäure (Phenylpropiolsäure) wurde nach [53] synthetisiert.

C. a. Darstellung des Cuprates 11

2,35 g (20 m Mol) Benzylisocyanid wurden in 40 ml abs. THF vorgelegt, auf - 70°C gekühlt und mit der berechneten Menge n-Butyllithium (13,0 ml einer 1,6 n Lösung in Pentan) metalliert. Man ließ bei dieser Temperatur eine halbe Stunde nachrühren und gab anschließend - unter Stickstoffatmosphäre - portionsweise 2,0 g (10 m Mol) gepulvertes Kupfer(I)-jodid hinzu. Man ließ eine weitere halbe Stunden bei -70°C nachrühren; die Farbe der Lösung war rotbraun.

b. Umsetzung von 11 mit Tetrolsäureäthylester 3 (X = CO_2Et; R = CH_3)

Zu einer wie unter a, bereiteten Lösung tropfte man bei - 70°C 1,12 g (10 m Mol) Tetrolsäureäthylester langsam hinzu, ließ auf Zimmertemperatur kommen, hydrolysierte mit 10 ml abs. Methanol, zog das Lösungsmittel ab, nahm in Methylenchlorid auf und schüttelte mit einer

51) L. A. Carpino, J. Amer. Chem. Soc. 80, 600 (1958).
52) G. Westöö, Acta, Chem. Scand. 6, 1499 (1952).
53) L. Brandsma, "Preparative Acetylenic Chemistry", S. 79, Elsevier Publishing Comp., Amsterdam, 1971.

gesättigten Natriumcyanidlösung aus. Die organische Phase wurde wie üblich behandelt und lieferte bei der Destillation des roten Rohprodukts ca. 2,0 g (85 %) reines Benzylisocyanid (Kp.$_{1\ Torr}$ 58-60° C) zurück.

c. Ein analoger Ansatz wurde mit 6 Teilen Methylenchlorid und 4 Teilen Petroläther (40-60°C) als Laufmittel über Aluminiumoxid säulenchromatographisch aufgetrennt. Fraktion 1 ergab durch Destillation 0,8 g (72 %) reinen Tetrolsäureäthylester zurück. Die Fraktionen 2 und 3 waren zwei bläulich fluoreszierende Substanzen (je 20-30 mgr). Fraktion 4 lieferte 0,2 g (10 %) 4-Phenyl-5(1-propinyl)-oxazol 9b, dessen Struktur durch Vergleich der IR- und NMR-Spektren und gleichen RF-Wert im DC (0,8; Kieselgel, CH_2Cl_2) mit einer authentischen Probe (stammte aus Versuch D.1.b. S.49) sichergestellt wurde.

d. Darstellung der kupferorganischen Verbindung 10

Man arbeitete wie unter C.a. S.46 beschrieben, jedoch setzte man äquimolare Mengen metalliertes Benzylisonitril und Kupfer(I)-jodid um. Im IR-Spektrum des Rohproduktes ist nur die Bande des komplexierten Isonitrils bei 2190 cm^{-1} vorhanden.

e. Einsatz katalytischer Mengen Kupfer(I)-jodid

Man arbeitete wie unter C.a. S. 46 angegeben, nur setzte man max. 0,4 g (20 Mol %) Kupfer(I)-jodid ein. Im IR-Spektrum des Rohproduktes fand man neben der Bande des komplexierten Isocyanids bei 2190 cm^{-1} die schwächere des freien Isonitrils bei 2140 cm^{-1}.

D. 5-Alkinylsubstituierte Oxazole

1. Mit n-Butyllithium als Base

Allgemeine Arbeitsvorschrift: 10 m Mol Isocyanid, gelöst in 20 ml abs. THF, werden bei -70°C mit der berechneten Menge n-Butyllithium (ca. 6,5 ml einer 1,6 n-Lösung in Pentan) metalliert. Man rührt bei dieser Temperatur eine halbe Stunde nach und tropft diese Lösung zu einer auf -40°C vorgekühlten Mischung von 10 m Mol Acetylenester in 10 ml abs. THF, läßt auf Zimmertemperatur kommen, zieht das Lösungsmittel bei 25°C i. Vak. (Rotationsverdampfer) ab, setzt eine Mischung aus 0,6 g Eisessig und 30 ml Wasser hinzu und extrahiert mit Methylenchlorid. Man trocknet über Magnesiumsulfat und zieht das Methylenchlorid ab. Das Rohprodukt wird anschließend entweder destilliert, wobei als Vorlauf wenig unumgesetztes Isonitril und Ester übergehen (Kp. 30-40°C/ 0,1 Torr), oder mit Methylenchlorid an Kieselgel säulenchromatographisch getrennt.

a. 5-Äthinyl-4-phenyl-oxazol 9a

2,0 g (20 m Mol) Propiolsäureäthylester wurden mit 12,5 ml n-Butyllithium bei -60°C metalliert. Dazu ließ man die metallierte Lösung von 2,35 g (20 m Mol) Benzylisocyanid zulaufen. Chromatographie ergab 0,9 g (28 %) 9a vom Smp. 48,5° C. Es wurde durch Sublimation bei 80°C / 0,1 Torr gereinigt.

^{1}H-NMR (60 MHz, CCl_4): τ = 2,24 (s, Oxazol C-2); 6,20 (s, $\underline{H}C\equiv C-$); 1,80 - 2,0 (m; o, o' - Protonen des Phenylringes); 2,50 - 2,80 (m; m, m', p-Protonen des Phenylringes)

IR (KBr, cm^{-1}): 3150 ($\nu_{C-2-\underline{H}}$); 3310 ($\nu_{\underline{H}C\equiv C}$); 2115 ($\nu_{C\equiv C}$) 1580 und 1510 ($\nu_{Oxazol-Ring}$).

Analyse: $C_{10}H_7NO$ (157,2)	Ber.	C	76,40	H 4,49
	Gef.	C	76,67	H 4,32

b. 4-Phenyl-5(1-propinyl)-oxazol 9b

1,20 g (10 m Mol) Benzylisocyanid und 1,12 g (10 m Mol) Tetrolsäure-äthylester ergaben 2,1 g Rohprodukt. Säulenchromatographische Trennung (Laufmittel 7 Teile Petroläther (40-60°C), 2 Teile Äther und 1 Teil Methylenchlorid) ergab 1,0 g (55 %) 9b vom Kp. 99°C / 0,4 Torr.

^{1}H-NMR (60 MHz, CCl_4) : τ = 2,26 (s, Oxazol C-2); 7,83 (s, $\underline{CH_3}$ - C≡C) 1,75 - 1,95 (m; o, o' - Protonen); 2,50 - 2,75 (m; m, m', p-Protonen)

IR (Film, cm^{-1}) : 3140($\nu_{C-2-\underline{H}}$); 2235 ($\nu_{C\equiv C}$); 1600, 1580 und 1510 ($\nu_{Oxazol-Ring}$)

MS (70 eV) : m/e = 183 (M^+)

Analyse: $C_{12}H_9NO$ (183,2)	Ber.	C	78,67	H 4,95
	Gef.	C	78,52	H 4,93

c. 4-Phenyl-5(phenyläthinyl)-oxazol 9c

1,20 g (10 m Mol) Benzylisonitril und 1,74 g (10 m Mol) Phenyl-propiolsäureäthylester ergaben 2,85 g Rohprodukt. Destillation lieferte 1,35 g (55 %) 9c vom Kp. 145 °C / 0,05 Torr.

^{1}H-NMR (60 MHz, CCl_4) : τ = 2,23 (s-, Oxazol C-2); 2,70 (m; C_6H_5 - C≡C); 1,70 - 1,95 (m; o, o' -Protonen); 2,40 - 2,90 (m; m, m', p - Protonen und C_6H_5 - C≡C)

IR (Film, cm^{-1}) : 3150 ($\nu_{C-2-\underline{H}}$); 2220 ($\nu_{C\equiv C}$); 1590 und 1510 (ν Oxazol-Ring).

Analyse: $C_{17}H_{11}NO$ (245,3)			
Ber.	C 83,24	H 4,52	
Gef.	C 83,16	H 4,56	

d. 5-Phenyläthinyl-oxazol 9d

Inverse Arbeitsmethode: 0,41 g (10 m Mol) Methylisonitril wurden mit n-Butyllithium metalliert, dazu tropfte man 1,74 g Phenyl-propiol-säureäthylester und arbeitete wie unter D. 1. S.48 angegeben auf. IR-Spektrum vom Rohprodukt (2,4 g):

IR (Film, cm^{-1}) : 3150 ($\nu_{C-2-\underline{H}}$); 2210 ($\nu_{C\equiv C}$).

e. 5 (1-Propinyl)-oxazol-4-carbonsäureäthylester 9e

Inverse Arbeitsmethode: Zu metalliertem 1,13 g Isocyan-essigsäureäthylester tropfte man 1,12 g Tetrolsäureäthylester. IR-Spektrum vom Rohprodukt (2,0 g):

IR (Film, cm^{-1}): 3140 ($\nu_{C\text{-}2\text{-}H}$); 2230 ($\nu_{C\equiv C}$).

2. Mit Kalium-tert.-butanolat als Base

Allgemeine Arbeitsvorschrift: Man legt 1,2 g (10 m Mol) Kalium-tert.-butanolat in 30 ml abs. THF bei Zimmertemperatur vor und tropft dazu eine Mischung von je 10 m Mol Isocyanid und Acetylenester - gelöst in 20 ml abs. THF - zu. Man rührt eine Stunde nach, zieht das Lösungsmittel i. Vak. ab, säuert mit 1 g Eisessig an, versetzt mit 40 ml Wasser und extrahiert mit Methylenchlorid. Die organische Phase wird mit Magnesiumsulfat getrocknet und wie üblich aufgearbeitet. Das sich ergebende Rohprodukt wird über Kieselgel säulenchromatographisch getrennt.

a. 4-Phenyl-5 (phenyläthinyl)-oxazol 9c

1,20 g (10 m Mol) Benzylisonitril und 1,74 g Phenylpropiol-säureäthylester ergaben 3,1 g Rohprodukt. Laufmittel: Methylenchlorid. Man erhielt 1,65 g (67 %) 9c. Charakt. Daten, siehe D. l.c. S.50.

E. Umsetzung von Isocyaniden mit nur einem aciden α-Wasserstoff

1,31 g (10 m Mol) 1-Phenyl-1-äthyl-isocyanid wurden bei - 70°C in 20 ml abs. THF mit 6,5 ml einer 1,6 n-Lösung von n-Butyllithium in Pentan metalliert. Dazu tropfte man 1,74 g (10 m Mol) Phenylpropiolsäureäthylester - gelöst in 10 ml abs. THF - ließ auf Raumtemperatur kommen und arbeitete wie unter D.1. S. 48 angegeben auf. Man erhielt 3,5 g Rohprodukt 3-Oxo-1,4-diphenyl-2-pent-4-in-yl-isocyanid 18 mit folgenden charakteristischen Banden im IR-Spektrum:

IR (Film, cm^{-1}): 2215 ($\nu_{C\equiv C}$); 2140 ($\nu_{-N\equiv C}$); 1710 ($\nu_{C=O}$)

F. Konkurrenz von 1,2 - und 1,4-Addition

3-Methyl-2,4-pyrroldicarbonsäure-diäthylester 5b wurde neben 9e im Rohprodukt des Versuches D. 1. e. S. 51 dünnschichtchromatographisch (Laufmittel: Äther; Vergleichspräparat 5b, siehe Versuch H. b. S. 54 und IR-spektroskopisch an der N-H-Valenzschwingung (ν_{N-H} = 3350 cm^{-1}) nachgewiesen.

2,3-Diphenyl-4-pyrrolcarbonsäure-äthylester 5k

Nebenprodukt im Versuch D.2. a. S. 51 Es ergab sich 0,45 g (15 %) 5k. Charakt. Daten, siehe I.c. S. 58.

G. Synthese weiterer Acetylenderivate

Phenylpropiolnitril (3, R = C_6H_5; X = CN) wurde durch Dehydratisierung des entsprechenden Säureamids gewonnen [54]. Methyl-phenyläthinyl-keton (3, R = C_6H_5 ; X = CO-CH_3) wurde nach [53] synthetisiert.

Phenyl-phenyläthinyl-sulfon (3, R = C_6H_5 ; X = $SO_2\emptyset$) wurde nach [55] dargestellt, allerdings konnten einige Angaben nicht bestätigt werden:

Die Darstellung von Benzolsulfonylbromid C_6H_5 - SO_2 - Br aus Benzolsulfonylchlorid C_6H_5 - SO_2 - Cl und Phosphortribromid PBr_3 gelang nicht. Benzolsulfonylbromid wurde deshalb nach [56] hergestellt.

Das Addukt aus Benzolsulfonylbromid und Phenylacetylen — 1-Brom-1-phenyl-2-(benzolsulfonyl)-äthen — scheint nach DC nur ein Isomeres zu sein, gab nach Umkristallisation aus Ligroin (80 - 100°C) aber einen Schmelzpunkt von 93,5 °C (89 - 90 °C lit. cit. 55). Das Addukt läßt sich mit Triäthylamin in Benzol bei Zimmertemperatur nur etwa zur Hälfte ins Acetylenderivat überführen. Man kocht besser 2 Tage unter Rückfluß und chromatographiert mit Methylenchlorid an Kieselgel, kristallisiert aus Petroläther (60 - 80°C) um und erhält Phenyl-phenyläthinyl-sulfon mit einem Schmelzpunkt von 74,5 °C (67-69°C lit. cit. 55).

---

54) K. Iwai und T. Nakamura, Yuki Gosei Kagaku Kyokei Shi, 1970, 28, 80; C.A. 72, 90001 q (1970).

55) L.J. Zakharkin und G.G. Zhigareva, J.Org.Chem. USSR, 9, 918 (1973).

56) Houben-Weyl-Müller, "Methoden der organischen Chemie", Bd. IX, S. 586, G. Thieme Verlag, Stuttgart, 1955.

H. 5-unsubstituierte Pyrrole

Allgemeine Arbeitsvorschrift: Man legt 10 m Mol Isocyanid 1 mit der äquimolaren Menge Acetylenderivat 3 in ca. 10 ml Benzol unter Stickstoffatmosphäre vor, gibt 2 Mol % Kupfer(I)-oxid hinzu und kocht über Nacht unter Rückfluß. Man zieht das Lösungsmittel i. Vak. ab und trennt das Rohprodukt säulenchromatographisch an Kieselgel auf.

a. 2,4-Pyrroldicarbonsäure-diäthylester 5a

2,0 g (20 m Mol) Propiolsäureäthylester und 2,25 g (20 m Mol) Isocyanessigsäureäthylester gaben 2,1 g (50 %) 5a. Laufmittel Äther.

^{1}H - NMR (100 MHz, CCl_4) : τ = 2,48 (m; C-5-H); 2,82 (m, C-3-H) 5,72 (2q; -CH_2- R^1 + X) ; 8,64 (2 t; - CH_3 R^1 + X)

IR (Film; cm^{-1}) : 3310 (ν_{N-H}); 3160 ($\nu_{Pyrrol-H}$); 1710 ($\nu_{C=O}$).

b. 3-Methyl-2,4-pyrroldicarbonsäure-diäthylester 5b

1,12 g (10 m Mol) Tetrolsäureäthylester und 1,13 g (10 m Mol) Isocyanessigsäureäthylester ergaben 0,70 g (31 %) 5b vom Smp. 89,5 °C (Cyclohexan). Laufmittel: Äther.

^{1}H - NMR (100 MHz, CCl_4) : τ = 2,60 (d; J = 3,5 Hz; C-5-H); 7,86(s, CH_3 R); 5,74 (2q, -CH_2- R^1 + X); 8,66 (2t, -CH_3 R^1 + X)

IR (KBr; cm^{-1}) : 3300 (ν_{N-H}); 3160 (ν Pyrrol - H) ; 1720 ($\nu_{C=O}$)

Analyse: $C_{11}H_{15}NO_4$ (225,1) Ber. 58,66 H 6,71
Gef. 58,77 H 6,79

c. 3-Phenyl-2,4-pyrroldicarbonsäure-diäthylester 5c

1,13 g (10 m Mol) Isocyanessigsäure - äthylester und 1,74 g (10 m Mol) Phenylpropiolsäure-äthylester ergaben 0,5 g (17 %) 5c mit Smp. 111°C (Cyclohexan); Laufmittel: Äther.

^{1}H - NMR (100 MHz, CCl_4) : τ = 2,54 (d, J = 3,5 Hz; C-5-H); 2,77 (s, $-C_6H_5R$); 5,96 (2q, $-CH_2-R^1 + X$) ; 9,0 (q, $-CH_3\ R^1 + X$)

IR (KBr, cm^{-1}) : 3305 (ν_{N-H}) ; 3150 ($\nu_{Pyrrol-H}$); 1680 ($\nu_{C=O}$)

Analyse: $C_{16}H_{17}NO_4$ (287,3) Ber. C 66,88 H 5,96
Gef. C 66,75 H 6,09

d. Pyrrol-tricarbonsäure-2-äthyl-3,4-dimethylester 5d

1,13 g (10 m Mol) Isocyanessigsäureäthylester und 1,42 g (10 m Mol) Acetylendicarbonsäure-dimethylester gaben 1,1 g (43 %) 5d mit Smp. 116,5°C (Cyclohexan). Laufmittel : Äther.

^{1}H - NMR (100 MHz, $CDCl_3$) : τ = 2,52 (s, C-5-H); 6,05 (s, CH_3 R) 5,70 (q, $-CH_2-\ R^1$); 8,68 (t, $-CH_3\ R^1$); 6,18 (s, CH_3 X)

IR (KBr, cm^{-1}) : 3300 (ν_{N-H}); 3160 ($\nu_{Pyrrol-H}$); 1750 - 1700 ($\nu_{C=O}$).

e. 4-Cyano-3-phenyl-2-pyrrolcarbonsäure-äthylester 5e

1,27 g (10 m Mol) Phenylpropiolnitril ließ man mit 1,13 g (10 m Mol) Isocyanessigsäure-äthylester reagieren und zog das Lösungsmittel i. Vak. ab. Im IR-Spektrum des Rohproduktes (2,1 g) fand man neben den Banden der Ausgangsstoffe eine schwache N-H-Valenzschwingung bei 3400 cm^{-1}.

f. 4-Acetyl-3-phenyl-2-pyrrolcarbonsäure-äthylester 5f

1,13 g (10 m Mol) Isocyanessigsäure-äthylester und 1,44 g (10 m Mol) Methyl-phenyläthinyl-keton ließ man - wie oben angegeben - reagieren und zog das Lösungsmittel i. Vak. ab. Im IR-Spektrum des Rohproduktes (2,5 g) lag die Bande der N-H-Valenzschwingung bei 3320 cm^{-1}. Bei 1620 cm^{-1} erschien die intensive und charakteristische Bande des Oxazolins 22, vgl. S. 24.

g. 3-Phenyl-4-(phenylsulfonyl)-2-pyrrolcarbonsäureäthylester 5g

1,21 g (5 m Mol) Phenyl-phenyläthinyl-sulfon und 0,6 g (5 m Mol) Isocyanessigsäure-äthylester ließ man reagieren; im IR-Spektrum des Rohproduktes zeigte sich nur eine schwache N-H-Valenzschwingung bei 3400 cm^{-1} neben überwiegend unumgesetztem Acetylenderivat.

h. 3-Methyl-2-phenyl-4-pyrrolcarbonsäure-äthylester 5h

1,20 g (10 m Mol) Benzylisocyanid und 1,12 g (10 m Mol) Tetrolsäure-äthylester wurden nach der Reaktion über Kieselgel mit Äther chromatographiert. Man erhielt o,4 g (17 %) 5h mit dem Smp. 108 °C (Cyclohexan/Petroläther 60-80°C).

^{1}H - NMR (100 MHz, $CDCl_3$) : τ = 2,76 (s, C-5-H) ; 7,56 (s, CH_3 R) 2,56 (m, C_6H_5 R^1); 5,73 (q, $-CH_2-$ X) ; 8,66 (t, $-CH_3$ X)

IR (KBr; cm^{-1}) : 3340 (ν_{N-H}) ; 1680 ($\nu_{C=O}$).

I. 5-unsubstituierte Pyrrole durch nucleophile Addition α-lithiierter Isocyanide

Allgemeine Arbeitsvorschrift: Man legt 10 m Mol Isocyanid in 20 ml abs. THF bei -70°C vor und metalliert mit der äquimolaren Menge n-Butyllithium (ca. 6,5 ml einer 1,6 n-Lösung in Pentan) und rührt eine halbe Stunde nach. Hierzu tropft man anschließend eine zimmerwarme Lösung von 1o m Mol Acetylenverbindung 3 (X = CN; SO_2 - ϕ) in 10 ml abs. THF zu, läßt auf Zimmertemperatur kommen, neutralisiert mit Eisessig (10 m Mol), zieht das Lösungsmittel i. Vak. ab und arbeitet wie gewöhnlich auf. Das erhaltene Rohprodukt wird an Kieselgel säulenchromatographisch - mit Äther oder Methylenchlorid als Laufmittel - aufgetrennt.

a. 4-Cyano-3-phenyl-2-pyrrolcarbonsäure-äthylester 5i

1,27 g (10 m Mol) Phenylpropiolnitril und 1,13 g (10 m Mol) Isocyanessigsäure-äthylester ergaben nach der Trennung mit Äther 1,5 g (62 %) 5i mit folgenden charakteristischen IR-Daten (Film, cm^{-1}): 3300 (ν_{N-H}); 3150 ($\nu_{Pyrrol-H}$) 2240 ($\nu_{-C\equiv N}$); 1700 ($\nu_{C=O}$).

b. 4-Benzolsulfonyl - 2,3 - diphenyl-pyrrol 5j

0,6 g (5 m Mol) Benzylisocyanid und 1,2 g (5 m Mol) Phenyl-phenyl-äthinyl-sulfon ergaben nach der Trennung mit Methylenchlorid 1,0 g (55 %) 5j, Smp. 223°C (aus Äthanol/Wasser).

^1H - NMR (100 MHz, $CDCl_3$): τ = 0,78 (N - H, verschwindet nach D_2O-Austausch); 2,70 (m, drei C_6H_5).

IR (Film, cm^{-1}): 3250 (ν_{N-H}); 1305 und 1140 (ν_{SO_2}).

c. 2,3-Diphenyl-4-pyrrolcarbonsäure-äthylester 5k

5k ist Nebenprodukt im Versuch D.2. a. S.51 und wurde aus der 2. Fraktion bei der Säulenchromatographie gewonnen. Man erhielt 0,45 g (15 %) 5k, Smp. 197°C (Benzol/Cyclohexan)

^1H - NMR (100 MHz, $CDCl_3$): τ = 1,35 (verbreitert, mit D_2O austauschbar); 2,50 (d, J=3,5 Hz; C-5-H); 2,70 (m; 2 C_6H_5) 5,88 (q, $-CH_2-$); 8,88 (t, $-CH_3$; J = 7 Hz), IR (KBr, cm^{-1}): 3350 (ν_{N-H}); 3160 ($\nu_{Pyrrol-H}$); 1680 ($\nu_{C=O}$).

J. 2-Formylamino-3-methyl-5-phenyl-2-penten-4-insäure-äthylester 28

1,13 g (10 m Mol) Isocyanessigsäure-äthylester wurden in 20 ml abs. THF mit der äquimolaren Menge n-Butyllithium bei -70°C metalliert. Man rührte eine halbe Stunde nach und ließ 1,44 g (10 m Mol) Methylphenyläthinyl-keton -gelöst in 10 ml abs. THF - zulaufen, ließ auf Raumtemperatur kommen und neutralisierte mit Eisessig. Danach arbeitete man wie gewöhnlich auf. Das Rohprodukt (2,5 g) wurde mit Äther an Kieselgel säulenchromatographisch aufgetrennt und ergab 1,4 g (54 %) 28, Smp. 118,5°C (Ligroin 80-100°C).

^{1}H-NMR (100 MHz, $CDCl_3$) : τ = 1,80 (s, =O=C-H); 2,32 (N-H, tauscht mit D_2O aus); 2,64 (m, C_6H_5); 5,70 (q, $-CH_2-$); 8,66 (t, $-CH_3$; J = 7 Hz), 7,88 (CH_3; C-3). IR (KBr, cm^{-1}) : 3280 (ν_{N-H}); 2210 ($\nu_{C\equiv C}$); 1725 ($\nu_{C=O}$) 1660 ($\nu_{Amid\ I}$); 1510 ($\nu_{Amid\ II}$); 1620 ($\nu_{C=C}$).

Analyse: $C_{15}H_{15}NO_3$ (257,3) Ber. C 70,01 H 5,87
Gef. C 69,80 H 5,80

K. Nucleophile Substitution mit α-metallierten Isocyaniden an Stickstoff-Heterocyclen

a. Reaktion von 2-Chlorpyridin mit Isocyanmethyl-lithium

0,82 g (20 m Mol) Methylisocyanid werden mit der berechneten Menge n-Butyllithium in 30 ml abs. THF bei -70°C metalliert. Man rührt eine halbe Stunde nach, läßt dann eine Lösung von 2,27 g (20 m Mol) 2-Chlorpyridin in 10 ml abs. THF zulaufen, auf Raumtemperatur kommen und neutralisiert mit 1,2 g (20 m Mol) Eisessig. Nach Abziehen des Lösungsmittels extrahiert man mit Methylenchlorid und arbeitet

wie gewöhnlich auf. Im IR-Spektrum fehlt die Isonitrilabsorption, Imidazo [1,5 - a] pyridin 37 kann im Rohprodukt dünnschichtchromatographisch nicht nachgewiesen werden (Vergleichspräparat stammt aus Versuch K.c. S.60).

b. Darstellung von 2-Isocyanmethyl-pyridin 34

6,8 g (50 m Mol) 2-(Formylamino) methyl-pyridin 36, 7,7 g (50 m Mol) Tetrachlorkohlenstoff, 5,0 g (50 m Mol) Triäthylamin und 15 g (58 m Mol) Triphenylphosphin (ca. 10 %iger Überschuß) werden in 40 ml Methylenchlorid gelöst (1,2-Dichloräthan eignet sich nicht als Lösungsmittel) und 2 Stunden unter Rückfluß gekocht. Es wird nach lit. cit. 47) aufgearbeitet. Zur Charakterisierung von 34 siehe die IR- und NMR-Spektren S. 39 und 40.

c. Synthese von Imidazo [1,5-a] pyridin 37

Bei der Destillation des Rohproduktes vom vorhergehenden Versuch (Kp. 52°C/0,05 Torr; Destillatzusammensetzung laut NMR, S. 41 : 70 % 34, und 30 % 37) erhielt man durch Auskristallisieren in der Distille 37, das sich durch Sublimation bei 60°C / 0,1 Torr reinigen ließ, Smp. 54,5 °C (lit. cit. 48) 54-55°C). IR- und NMR-Spektren S. 42 und 41.

MS (70 eV) : m/e 118 (M^+)

Analyse: $C_7H_6N_2$ (118,1) Ber. C 71,19 H 5,12
Gef. C 71,09 H 5,11

Lebenslauf

Am 31. Oktober 1944 wurde ich, Eberhard Eilers, als erstes von vier Kindern des Studiendirektors Eberhard Eilers und seiner Ehefrau Martha, geb. Werner, in Würzburg geboren. In Herford, wohin meine Eltern nach Kriegsende gezogen waren, besuchte ich vom Frühjahr 1951 bis 1955 die Volksschule Falkstraße und anschließend das Ravensberger Gymnasium, das ich Ostern 1965 mit bestandener Reifeprüfung verließ.
Seit dem Sommersemester 1965 studiere ich hier in Göttingen Chemie, bestand das Diplomchemiker-Vorexamen im Herbst 1968 und arbeitete seitdem unter der Anleitung von Prof. Dr. U. Schöllkopf an meiner Diplomarbeit. Das Diplomchemiker-Hauptexamen bestand ich im Sommer 1970. Wegen einer Hepatitis mußte ich bis Frühjahr 1971 pausieren. Danach begann ich - wiederum unter der Anleitung von Prof. Dr. U. Schöllkopf - an meiner Promotion zu arbeiten und war nebenbei intensiv an der Durchführung des org.-chem. Praktikums beteiligt.

Seit Frühjahr 1973 bin ich mit der Jugoslavin Mirjana Eilers, geb. Miljević, verheiratet. Wir haben zusammen eine Tochter.

Ich besitze die deutsche Staatsbürgerschaft.